

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3->

## Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко

Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Государственная поликлиника № 37»;  
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6

Контактные данные: Татьяна Андреевна Андреева [spbhemophilia@mail.ru](mailto:spbhemophilia@mail.ru)

Гемофилия А — сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII. В отличие от взрослых пациентов, у которых суставы являются наиболее частой локализацией кровотечений, у детей первого года жизни кровотечения в область головы составляют 12,8–17,7 % случаев и до 45,5 % из них приходится на внутричерепные кровотечения. Первые 2 года жизни ребенка с гемофилией являются наиболее опасными в отношении внутричерепного кровотечения, и обеспечение полноценного профилактического лечения крайне важно в этот период.

**Цель исследования** — представить первый опыт применения эмицизумаба в качестве первичной профилактики у ребенка первого года жизни.

Пациенту 2020 г.р. с тяжелой формой гемофилии А после 2 посттравматических кровотечений, потребовавших госпитализации и заместительной терапии, было решено начать первичную профилактику препаратом эмицизумаб в возрасте 10 месяцев. В течение 8 мес наблюдения на фоне применения эмицизумаба не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения. Посттравматическое кровотечение не потребовало госпитализации и дополнительной терапии.

Представленный клинический случай демонстрирует, что эмицизумаб эффективен и безопасен у пациентов первого года жизни, ранее не получавших профилактического лечения.

**Ключевые слова:** гемофилия А, тяжелая форма гемофилии А, эмицизумаб, пациент, ранее не получавший терапию, дети с гемофилией А

**Для цитирования:** Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):?–?...

### Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab

T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko

City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia

Hemophilia A is an X-linked congenital bleeding disorder caused by a deficiency or absence of coagulation factor VIII. In children who are in the first year of life, bleeding into the head accounts for 12.8–17.7 % of cases, and up to 45.5 % of them are intracranial bleeding in contrast to adult patients, in whom joints are the most frequent localization of bleeding. The first 2 years of life are the most dangerous in relation to intracranial bleeding for a child with hemophilia and the provision of full preventive treatment is extremely important for this time.

**Aim of the study** — present the first experience of using emicizumab as primary prophylaxis in a child of the first year of life with hemophilia A. A patient born in 2020 with a severe hemophilia A had two post-traumatic bleeding that required hospitalization and replacement therapy. We decided to start primary prophylaxis with emicizumab at the age of 10 months.

There were not spontaneous bleedings during 8 months of emicizumab usage. Post-traumatic bleeding did not require hospitalization and additional therapy.

The clinical case demonstrates that emicizumab is effective and safe in infant who have not previously received prophylactic treatment.

**Key words:** hemophilia A, severe hemophilia A, emicizumab, untreated patient, children with hemophilia A

**For citation:** Andreeva T.A., Lavrichenko I.A. Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):?–?...

#### Информация об авторах

Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: [spbhemophilia@mail.ru](mailto:spbhemophilia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-код: 8529-6758

И.А. Лавриченко: к.м.н., врач-гематолог высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: [lavrin59@mail.ru](mailto:lavrin59@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>

#### Information about the authors

T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Highest Category, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: [spbhemophilia@mail.ru](mailto:spbhemophilia@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-code: 8529-6758

I.A. Lavrichenko: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Highest Category of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: [spbhemophilia@mail.ru](mailto:spbhemophilia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>

#### Вклад авторов

Т.А. Андреева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, анализ полученных данных, составление резюме  
И.А. Лавриченко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

#### Authors' contributions

T.A. Andreeva: article design development, scientific edition of the article, analysis of the obtained data, composing a resume  
I.A. Lavrichenko: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Гемофилия — сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (FVIII) при гемофилии А, или фактора свертывания крови IX (FIX) при гемофилии В [1].

В зависимости от активности FVIII и FIX выделяют степени тяжести гемофилии: при тяжелой форме активность фактора составляет < 1 %, при среднетяжелой — 1–5 %, при легкой — > 5 % [2]. Для тяжелых форм заболевания характерны спонтанные кровотечения, главным образом в суставы и мышцы. Частота жизнеугрожающих кровотечений, в число которых входят кровотечения в центральную нервную систему, у взрослых составляет 5 % [2].

Однако у детей первого года жизни кровотечения в область головы составляют 12,8–17,7 %, из них 33–45,5 % приходится на внутричерепные кровотечения [3, 4]. Смертность при возникновении этого осложнения достигает 20–33 % [5–7]. Тяжелая форма гемофилии является наиболее важным фактором риска возникновения внутричерепных кровотечений — исследования показывают, что от 71,4 до 94,4 % случаев внутричерепных кровотечений приходилось на детей с тяжелой формой гемофилии [5, 8–10].

Так как риск внутричерепного кровотечения значительно выше у детей в возрасте до 2 лет, а последствия события драматические, крайне важно раннее начало профилактического лечения.

Проведение стандартной профилактики факторами свертывания крови может быть затруднено из-за проблем венозного доступа у маленьких детей. На сегодняшний день обеспечение длительного венозного доступа с помощью центрального венозного катетера (ЦВК) у детей, страдающих гемофилией, остается вопросом, так как ряд авторов подвергает сомнению соотношение риска и пользы данного вмешательства ввиду частых осложнений. Например, R. Kulkarni et al. сообщили о 20 % инфекционных осложнений, 12 % механических осложнений и 8 % кровотечений, случившихся у детей при установке ЦВК [11]. K. Van Dijk et al. сообщили о 15 % тромботических осложнений в когорте детей с тяжелой гемофилией, которым был установлен ЦВК [12].

В настоящее время мы имеем более широкий арсенал терапевтических подходов для профилактической терапии, что позволяет подобрать индивидуальное

решение для каждого ребенка. С 2018 г. в России доступен эмицизумаб — миметик FVIII, применяемый для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А без ограничений по возрасту.

Эмицизумаб является первым зарегистрированным к применению препаратом нефакторной терапии, показанным для профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А и с ингибиторной формой гемофилии А. Эмицизумаб — это биспецифическое моноклональное антитело, которое связывается с активированным IX и X факторами, восполняет функцию недостающего FVIII и восстанавливает гемостаз у пациентов с гемофилией А [13–16]. Эмицизумаб обладает длительным периодом полувыведения около 26,9 дня, что обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови [17].

В программу III фазы клинических исследований эмицизумаба HAVEN 1–4 вошли 390 пациентов с гемофилией А всех возрастов, с тяжелой гемофилией А и ингибиторной формой гемофилии А. Отдельное исследование HAVEN 2 было направлено на исследование эффективности и безопасности эмицизумаба у детей в возрасте 1–15 лет [18]. Применение эмицизумаба у детей старше 12 лет также изучалось в исследованиях HAVEN 1, 3, 4 [19, 20].

Исследование HAVEN 2 включало 88 детей с ингибиторной формой гемофилии А (возраст — 1–15 лет). У 65 пациентов при применении эмицизумаба годовая частота кровотечений составила 0,3 (95 % доверительный интервал 0,17–0,50), и 77 % пациентов не имели ни одного кровотечения, требующего терапии. С травмами были связаны 91 % всех кровотечений [18].

Нами представлен клинический случай применения эмицизумаба у ребенка первого года жизни с тяжелой формой гемофилии А, который ранее не получал профилактическое лечение.

#### Описание клинического случая

**Пациент, 2020 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 1 месяца со спонтанной гематомой тыльной поверхности правой кисти. Признаки заболевания отмечались с первого месяца жизни в виде гематом, длительного кровотечения из места забора крови. Нами был установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма, активность фактора VIII — 0,2 %. Проводилось лечение: заместительная терапия плазматическим концентратом FVIII 200 МЕ/сут в течение 5 сут.**

Второй эпизод кровотечения возник в возрасте 10 месяцев, когда ребенок пытался начать ходить. Со слов мамы ребенок коснулся левой щекой поверхности тумбочки при падении. Признаков кровотечения в этот день не наблюдалось. На следующий день появился выраженный отек щеки, болезненность, развилась гематома, состояние пациента потребовало госпитализации. Проводилась заместительная терапия плазматическим концентратом FVIII 300 МЕ/сут в течение 8 сут. При проведении внутривенных инъекций у медицинского персонала возникли трудности из-за плохого венозного доступа.

Ввиду наличия нескольких факторов риска внутричерепного кровотечения (возраст, тяжелая форма гемофилии А, высокая активность ребенка) было решено начать первичное профилактическое лечение. При выборе препарата для профилактической терапии между препаратами факторов и эмицизумабом выбор был сделан в пользу последнего из-за затрудненного венозного доступа у ребенка.

С января 2021 г. с возраста 10 месяцев по региональной льготе пациент получает профилактическое лечение подкожным препаратом эмицизумаб из расчета 1,5 мг/нед после введения нагрузочной дозы. С мая 2021 г. обеспечен препаратом по федеральной программе «14 высокозатратных нозологий». Профилактика эмицизумабом показала хороший клинический эффект: на момент написания данной статьи спонтанных кровотечений и нежелательных явлений у пациента не наблюдалось.

В июне 2021 г., на 6-й месяц от момента начала терапии эмицизумабом, ребенок упал и ударился об угол кровати. В результате падения образовалась гематома правой височной области (рисунок). Гематома купировалась самостоятельно в течение суток, госпитализации или дополнительной гемостатической терапии не потребовалось.

За 8 мес применения препарата эмицизумаб ни одного спонтанного кровотечения не отмечалось. Одно посттравматическое кровотечение купировалось самостоятельно. Значительно улучшилось качество жизни всей семьи, ребенок начал ходить, растет и развивается соответственно возрасту. Родители отмечают снижение эмоционального давления и страха возникновения кровотечения от любой, даже незначительной бытовой травмы.

### Обсуждение

Первые 2 года жизни детей с тяжелой формой гемофилии А являются самыми напряженными не только из-за риска развития травматических кровотечений, но и из-за риска внутричерепных кровотечений — страшного своими последствиями осложнения гемофилии. В это время ребенок должен быть максимально защищен.

В последние несколько лет арсенал препаратов, применяемых для лечения гемофилии А, значительно расширился. Современные препараты высокоэффективны, а подкожная форма введения обеспечивает высокую приверженность к терапии, что влияет как



на эффективность лечения, так и на качество жизни пациента и его семьи.

Эмицизумаб в программе клинических исследований HAVEN 1–4 показал высокую эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой гемофилией А и с ингибиторной формой гемофилии А, в том числе у детей, начиная с 1 года жизни [18–20].

Исследование эффективности и безопасности эмицизумаба у детей младше 12 месяцев идет в настоящее время и его результаты будут представлять большой интерес для медицинского сообщества [21].

В настоящее время для принятия решения мы можем основываться на результатах исследований HAVEN 1–4, данных фармакологических исследований, которые показали идентичность фармакологического профиля эмицизумаба у взрослых и детей, и опубликованных данных применения эмицизумаба.

Последняя редакция рекомендаций Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH) также рекомендует раннее начало профилактики концентратами фактора свертывания или другими препаратами детям с тяжелой формой гемофилии до появления осложнений и в идеале до достижения возраста 3 лет [22].

Представленный клинический случай является первым в России случаем применения эмицизумаба у ребенка, ранее не получавшего профилактическую терапию препаратами FVIII, и демонстрирует, что эмицизумаб может быть хорошим терапевтическим подходом для первичной профилактики у ранее не леченых детей. Уровень гемостаза, который обеспечивает эмицизумаб, предотвращает спонтанные кровотечения и даже бытовое травматическое кровотечение не потребовало дополнительных вмешательств.



## Выводы

Результаты применения эмицизумаба, наблюдаемые нами в данном клиническом случае, не отличались от результатов клинических исследований. Препарат показал высокую эффективность и безопасность. Эмицизумаб у детей первого года

жизни может быть рациональным выбором у пациентов, ранее не получавших профилактическую терапию гемофилии А, из-за его высокой эффективности, постоянной концентрации препарата в крови и удобной для ребенка формы подкожного введения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benson G., Auerswald G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., Ljung R., Morfini M., Salek S.Z. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus* 2018;16(6):535–44. doi: 10.2450/2017.0150-17.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гемофилией. [Электронный ресурс]: <https://cr.rosminzdrav.ru/schema/127> (дата обращения 10.09.2020). [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hemophilia. [Electronic resource]: <https://cr.rosminzdrav.ru/schema/127> (appeal date 10.09.2020). (In Russ.)].
- Kenet G., Chan A.K.C., Soucie J.M., Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):168–75. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02316.x.
- Kulkarni R., Soucie J.M., Lusher J., Presley R., Shapiro A., Manco-Johnson M., Koerper M., Mathew P., Abshire T., Dimichele D., Hoots K., Janco R., Nugent D., Geraghty S., Evatt B.; the Haemophilia Treatment Center Network Investigators. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;15(6):1281–90. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02074.x.
- Stieltjes N., Calvez T., Demiguel V., Torchet M.F., Briquet M.E., Fressinaud E., Claeysens S., Coatmelec B., Chambost H.; The French ICH Study Group. Intracranial haemorrhage in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11:452–8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01090.x.
- Nuss R., Soucie J.M., Evatt B.; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;68(1):37–42. doi: 10.1002/ajh.1146.
- Kerr C.B. Intracranial haemorrhage in haemophilia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27(2):166–73. doi: 10.1136/jnnp.27.2.166.
- Kulkarni R., Presley R.J., Lusher J.M., Shapiro A.D., Gill J.C., Manco-Johnson M., Koerper M.A., Abshire T.C., DiMichele D., Hoots W.K., Mathew P., Nugent D.J., Geraghty S., Evatt B.L., Soucie J.M. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017;23:207–14. doi: 10.1111/hae.13081.
- Andersson N.G., Auerswald G., Barnes C., Carcao M., Dunn A.L., Fijnvandraat K., Hoffmann M., Kavakli K., Kenet G., Kobelt R., Kurnik K., Liesner R., Mäkiperna A., Manco-Johnson M.J., Mancuso M.E., Molinari A.C., Nolan B., Garrido R.P., Petrini P., Platokouki H.E., Shapiro A.D., Wu R., Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017;179:298–307. doi: 10.1111/bjh.14844.
- Patiroglu T., Ozdemir M.A., Unal E., Torun Y.A., Coskun A., Menku A., Mutlu F.T., Karakucu M. Intracranial haemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1963–6. doi: 10.1007/s00381-011-1519-5.
- Roshni K., Soucie J.M. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(7):737–44. doi: 10.1055/s-0031-1297164.
- van Dijk K., van der Bom J.G., Bax K.N., van der Zee D.C., van den Berg M.H. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica* 2004;89(2):189–94. doi: 10.3324/haemat.2004.89.2.189.
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Efficacy of prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809–18. doi: 10.1056/NEJMoal703068.
- Uchida N., Sambe T., Yoneyama K., Fukazawa N., Kawanishi T., Kobayashi S., Shima M. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127(13):1633–41. doi: 10.1182/blood-2015-06-650226.
- Shima M., Hanabusa H., Taki M., Matsushita T., Sato T., Fukutake K., Fukazawa N., Yoneyama K., Yoshida H., Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2044–53. doi: 10.1056/NEJMoal511769.
- Kitazawa T., Igawa T., Samei Z., Muto A., Kojima T., Soeda T., Yoshihashi K., Okuyama-Nishida Y., Saito H., Tsunoda H., Suzuki T., Adachi H., Miyazaki T., Ishii S., Kamata-Sakurai M., Iida T., Harada A., Esaki K., Funaki M., Moriyama C., Tanaka E., Kikuchi Y., Wakabayashi T., Wada M., Goto M., Toyoda T., Ueyama A., Suzuki S., Haraya K., Tachibana T., Kawabe Y., Shima M., Yoshioka A., Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570–4. doi: 10.1038/nm.2942.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс]: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika) (дата обращения 10.09.2020). [Instructions for medical use of the drug Efficizumab. [Electronic resource]: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika) (appeal date 10.09.2020). (In Russ.)].
- Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoal803550.
- Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Bien N.S., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
- A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Efficizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors (HAVEN 7). [Electronic resource]: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431726?term=emicizumab&draw=2&rank=6> (appeal date 10.09.2020).
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carca M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.