

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-XX-XX

# Опыт проведения лапароскопической аппендэктомии у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом

И.Н. Лаврентьева, В.В. Вдовин, В.Ю. Петров, П.А. Мордвин, Т.В. Шевченко, И.Ю. Копылов, О.А. Тиганова, Э.В. Кумирова, М.Ю. Козлов

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

Хирургические вмешательства, в том числе с высоким риском послеоперационного кровотечения, у пациентов, получающих профилактическую терапию эмицизумабом, не ассоциированы с большими рисками или техническими сложностями в сравнении с больными, получающими стандартную заместительную терапию. Напротив, наличие эмицизумаба в кровотоке и поддержание с его помощью постоянного базового гемостаза позволяет снизить дозу и продолжительность введения препаратов шунтирующего действия. При проведении хирургических вмешательств с высоким риском послеоперационного кровотечения необходимо обеспечить дополнительный гемостаз в течение 2–3 послеоперационных суток. В дальнейшем решение о продолжительности гемостатической терапии принимается индивидуально. Лучше предпочесть введение рекомбинантного активированного фактора VII для профилактики/остановки послеоперационного кровотечения у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, которые получают эмицизумаб или принимали его в последние 6 мес. В случае необходимости назначения антиингибиторного коагулянтного комплекса запрещено превышать дозу 100 Ед/кг/сут. В данной статье мы представляем первый опыт выполнения лапароскопической аппендэктомии у ребенка 8 лет с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** гемофилия А, эмицизумаб, рекомбинантный активированный фактор VII, кровотечение, профилактическая терапия

Лаврентьева И.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): xx–xx. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-XX-XX

## Laparoscopic appendectomy in a child with hemophilia A with inhibitors receiving prophylactic treatment with emicizumab

I.N. Lavrentyeva, V.V. Vdovin, V.Yu. Petrov, P.A. Mordvin, T.V. Shevchenko, I.Yu. Kopylov, O.A. Tiganova, E.V. Kumirova, M.Yu. Kozlov

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

Surgeries in patients treated prophylactically with emicizumab (including surgical procedures with a high risk of postoperative bleeding) are not associated with higher risks or technical difficulties compared with operations in patients receiving standard replacement therapy. On the contrary, the presence of emicizumab in the blood and its maintenance of permanent basic hemostasis allow for the reduction of doses and infusion time of bypassing agents. Patients undergoing surgical procedures with a high risk of postoperative bleeding require an additional hemostatic treatment during the first two or three days after the surgery. Then the duration of hemostatic treatment should be determined individually. We recommend the use of recombinant activated factor VII for the prevention/control of postoperative bleeding in patients with hemophilia A with inhibitors who are currently receiving emicizumab or have received it in the past 6 months. If treatment with anti-inhibitor coagulant complex is required, the daily dose should not exceed 100 units/kg. Here we report the first case of laparoscopic appendectomy in an 8-year-old child with hemophilia A with inhibitors receiving prophylactic treatment with emicizumab. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** hemophilia A, emicizumab, recombinant activated factor VII, bleeding, prophylactic treatment

Lavrentyeva I.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): xx–xx. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-XX-XX

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.09.2022  
Принята к печати 21.09.2022

### Контактная информация:

Лаврентьева Инна Николаевна, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»  
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9  
E-mail: inna.nem@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 01.09.2022

Accepted 21.09.2022

### Correspondence:

Inna N. Lavrentyeva, a hematologist, Head of the Department of Hematology at the Morozov Children's Clinical Hospital  
Address: 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow 119049, Russia  
E-mail: inna.nem@mail.ru

С 2014 г. в мировой практике в арсенале врача-гематолога появился новый препарат для обеспечения профилактической гемостатической терапии пациентам с гемофилией А – эмицизумаб. С 2018 г. данный препарат входит в клиническую практику в нашей стране, однако до настоящего времени опыт оперативного лечения пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб, исчисляется единичными случаями.

Эмицизумаб – моноклональное антитело, отличное по молекулярной структуре, но замещающее функцию отсутствующего фактора VIII (FVIII) у пациентов с гемофилией А [1]. В 2018 г. эмицизумаб был зарегистрирован в России для пациентов с ингибиторной формой гемофилии А и в 2019 г. – для больных гемофилией А без ингибитора FVIII [2]. С этого времени нарастает число пациентов, получающих профилактическую терапию эмицизумабом, в том числе среди детей.

В настоящий момент в России отсутствуют протоколы и рекомендации по оказанию хирургической помощи пациентам, получающим эмицизумаб, и практикующие врачи-хирурги и врачи-гематологи при проведении оперативных вмешательств и подборе гемостатической пред- и послеоперационной терапии опираются на международные рекомендации и практический опыт коллег.

Мы представляем первый опыт выполнения лапароскопической аппендэктомии у ребенка 8 лет с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 2016 года рождения, попал под наше наблюдение в возрасте 8 месяцев, когда в марте 2017 г. родители обратились в приемное отделение с жалобами на отек левого коленного сустава с резким ограничением и болезненностью движений в нем. Ребенок был госпитализирован.

Из анамнеза известно, что при рождении у ребенка сформировалась кефалогематома. На 2-м и 3-м месяцах жизни отмечались эпизоды длительного кровотечения после забора крови из пальца. С возраста 6 месяцев, когда ребенок стал более активным, мама обращала внимание на спонтанное появление экхимозов на теле. Семейный анамнез по гемофилии не отягощен.

По результатам клинического осмотра и данным анамнеза заподозрена патология системы гемостаза. При обследовании обнаружено удлинение активированного частичного тромбопластинового

времени до 116 с, снижение активности FVIII до 4,6%. Остальные показатели гемостаза в пределах нормы. На основании данных анамнеза, результатов осмотра и лабораторного обследования установлен диагноз: гемофилия А. Обширная межмышечная гематома левого бедра. Железододефицитная анемия I-II степени. Проведена интенсивная заместительная терапия плазматическим препаратом FVIII в дозе 500 МЕ/сут. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Учитывая ранний дебют заболевания и фенотипически тяжелое клиническое течение, рекомендовано начать профилактическую терапию гемофилии А препаратом FVIII в дозе 500 МЕ, через день.

Спустя 5 мес терапии ребенок госпитализирован с гематомой грудной клетки, не купируется на фоне терапии препаратом FVIII в адекватных дозах. При обследовании обнаружен ингибитор FVIII в титре 3,4 БЕ, снижение активности FVIII до 0,8%. Терапия была скорректирована, назначены препараты шунтирующего действия «по требованию».

Развитие ингибитора FVIII привело к ухудшению состояния пациента и нарастанию частоты кровотечений: за 2018 г. у ребенка случилось 7 кровотечений, в том числе 5 гемартрозов. За 9 мес 2019 г. зарегистрировано 22 кровотечения, 7 из которых пришлось на гемартрозы различной локализации. Это привело к формированию 2 таргетных суставов у ребенка уже к возрасту 3 лет.

В сентябре 2019 г. в связи с нарастающим геморрагическим синдромом и крайне тяжелым фенотипом заболевания ребенку была назначена нефакторная заместительная терапия препаратом эмицизумаб в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю после введения 4 нагрузочных доз.

После замены профилактической терапии на эмицизумаб не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения.

В октябре 2020 г. ребенок госпитализирован с посттравматическим подвывихом лучевой кости после падения на руку. Перед вправлением однократно введен препарат рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa), гематома не сформировалась. На следующий день ребенок снова падает во время активной игры и снова получает подвывих руки. Повторное вправление было проведено без введения дополнительной гемостатической терапии, гематома не сформировалась. Инъекция эмицизумаба 1,5 мг/кг была сделана за 6 дней до травмы согласно режиму введения, терапия не прерывалась. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

### Операция лапароскопической аппендэктомии

В июне 2022 г. ребенок госпитализирован в отделение неотложной абдоминальной хирургии с клиникой острого живота, подъемом температуры.

По результатам клинического осмотра, инструментального и лабораторного обследований установлен диагноз: острый аппендицит. Сопутствующий диагноз: гемофилия А, ингибиторная форма.

Выполнено предоперационное профилактическое введение препарата rFVIIa в дозе 90 мкг/кг.

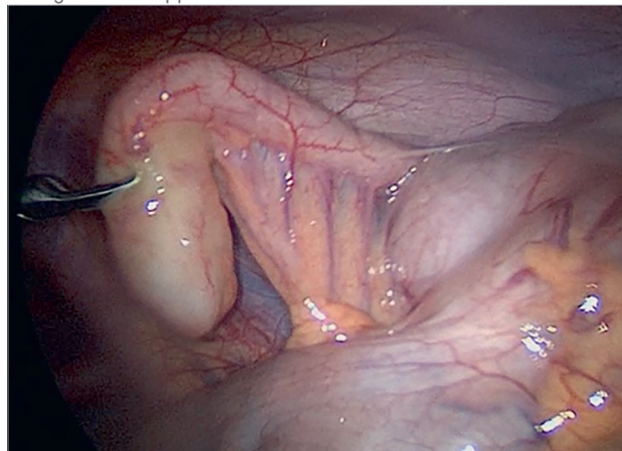
Проведена открытая лапароскопия. При ревизии в малом тазу обнаружено умеренное количество мутного выпота. Аппендикс утолщен, гиперемирован, напряжен, с наложениями фибрина на верхушке (рисунки 1). Аппендэктомия выполнена лигатурным способом (рисунки 2). Послеоперационный диагноз: флегмонозный аппендицит, подтвержден патогистологическим исследованием.

В послеоперационном периоде через 3 ч после первого введения повторно введен препарат rFVIIa в такой же дозе – 90 мкг/кг.

В дальнейшем решено увеличить интервал введения rFVIIa, однако через 3 ч 40 мин зарегистрировано необильное кровотечение из послеоперационного шва в области пупка, введен rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, кровотечение остановлено. Далее

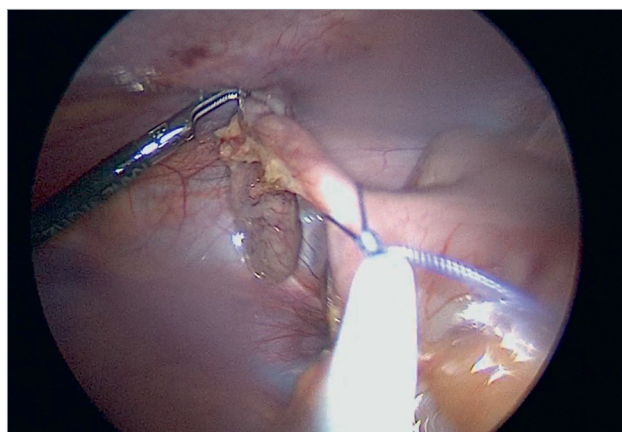
**Рисунок 1**  
Флегмонозный аппендицит

Figure 1  
Phlegmonous appendicitis



**Рисунок 2**  
Аппендэктомия лигатурным способом

Figure 2  
Appendectomy performed using a ligation technique



пациент получал rFVIIa каждые 4 ч. Во 2-е послеоперационные сутки rFVIIa вводился в прежней дозе – 90 мкг/кг, каждые 6 ч, на 3-и послеоперационные сутки – каждые 12 ч. Терапия препаратом rFVIIa остановлена на 4-е послеоперационные сутки. Терапия эмицизумабом не отменялась, препарат вводился согласно прежнему графику в дозе 1,5 мг/кг. Тромботических осложнений зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лапароскопическая аппендэктомия у пациентов с гемофилией А относится к хирургическим вмешательствам с высоким риском послеоперационного кровотечения [3] и однозначно требует введения дополнительных гемостатических препаратов (FVIII или rFVIIa) до и несколько суток после операции.

В рекомендациях, разработанных французской группой экспертов, при проведении операций с высоким риском кровотечения у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб, рекомендовано предоперационное введение препарата rFVIIa в дозе 90 мкг/кг. Продолжительность дополнительной гемостатической терапии определяется клиническим состоянием пациента [4].

Эксперты AICE, SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL и SISET также рекомендуют при проведении оперативных вмешательств с высоким риском кровотечения профилактическое применение препаратов rFVIIa в дозе 90 мкг/кг и их повторные введения в такой же дозе каждые 2–4 ч в 1-е послеоперационные сутки с дальнейшей оценкой состоятельности гемостаза [5].

Мы также считаем, что при проведении аппендэктомии однозначно требуется дополнительное введение препаратов FVIII или rFVIIa (в зависимости от наличия/отсутствия ингибиторов FVIII) в первые 2–3 сут после операции. В дальнейшем необходимо оценить состоятельность гемостаза и принимать решение о продолжительности терапии в каждом отдельном случае индивидуально.

Препарат rFVIIa был выбран как наиболее безопасный и достаточно эффективный в данной группе пациентов. Согласно инструкции к препарату и накопленному международному клиническому опыту рекомендуется избегать совместного применения антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) и эмицизумаба или при отсутствии других терапевтических опций не превышать суточную дозу АИКК 100 ЕД/кг/сут в том случае, если пациент получает или принимал в течение последних 6 мес эмицизумаб [1]. Это ограничение связано с 2 случаями тромбозов и 3 случаями тромботической микроангиопатии, зарегистрированными у пациентов, получающих эмицизумаб в ходе клинического исследования HAVEN1,

которые ввели себе АИКК для купирования кровотечения в дозе более 200 Ед/кг/сут [6].

Напротив, при анализе хирургических вмешательств у пациентов, получающих эмицизумаб в ходе клинических исследований или в реальной клинической практике, rFVIIa показал себя безопасным и достаточно эффективным для профилактики и купирования послеоперационных кровотечений. При анализе хирургических вмешательств, проведенных у пациентов, получающих эмицизумаб, которым

вводили rFVIIa, не было зарегистрировано ни одного тромботического события как в рамках клинических исследований HAVEN1–2, так и в описаниях реальной клинической практики [7–11].

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## Литература

1. Инструкция по медицинскому применению эмицизумаба. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/gemlibra-3>. Дата обращения 01.08.2022.
2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=91dea4b4-1c3d-4c17-aef5-e164aa735ecf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=91dea4b4-1c3d-4c17-aef5-e164aa735ecf). Дата обращения 01.08.2022.
3. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии 2018; 92: 59–72. DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72
4. Susen S., Gruel Y., Godier A., Harroche A., Chambost H., Lasne D., et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). Haemophilia 2019; 25 (5): 731–7. DOI: 10.1111/hae.13817
5. Castaman G., Santoro C., Coppola A., Mancuso M.E., Santoro R.C., Bernardini S., et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. Blood Transfus 2020; 18(2): 143. DOI:10.2450/2019.0186-19
6. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Bujan W., Trask P., Callaghan M.U., Young G., et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia 2019; 25 (1): 33–44. DOI: 10.1111/hae.13618
7. Evans M.S., Davis C. III, Eyster M.E. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. Blood Adv 2020; 4 (5): 855–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001060
8. Santagostino E., Oldenburg J., Chang T. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. Res Pract Thromb Haemost 2019; 3 (S1): 115.
9. McCary I., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrerera M.F., et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020; 26(4):631-636. DOI: 10.1111/hae.14005
10. Biron-Andreani C., Diaz-Cau I., Ranc A., Navarro R., Leonardi C., Dischino M., et al. Major surgery management in patients with haemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis without global coagulation monitoring. Br J Haematol 2020; 189 (3): e100–3. DOI: 10.1111/bjh.16512
11. Isaacs J., Welsby I.J., Schroder J.N., Onwuemene O.A. Activated Coagulation Time and Heparin Protamine Titration Device to Manage Unfractionated Heparin During Cardiopulmonary Bypass in a Hemophilia A Patient on Emicizumab. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35 (11): 3299–302. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.08.058