

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42



Редкий случай анафилактической реакции на введение плазменного и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у ребенка с тяжелой формой гемофилии А

В.В. Дмитриев, М.Г. Наумович, Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053 Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Представлен редкий случай анафилактического шока на введение лекарственного средства, содержащего рекомбинантный фактор свертывания крови VIII 4-го поколения. Анафилактический шок представляет серьезную опасность для жизни пациента с гемофилией А. Временное воздержание от повторного введения фактора свертывания VIII, кожная проба, подтверждающая возможность выбора лекарственного средства, и процедура десенсибилизации пациента предоставляют врачу шанс продолжения заместительной гемостатической терапии у пациента с гемофилией А.

Основная цель наблюдения заключается в определении порядка действий по преодолению последствий анафилактического шока и продолжения профилактического введения концентрата фактора свертывания крови VIII для предупреждения кровотечений у ребенка с редким случайным сочетанием анафилактической реакции и врожденных нарушений свертывания крови.

Ключевые слова: дети, тяжелая форма гемофилии А, заместительная гемостатическая терапия, анафилактическая реакция, патологический ингибитор свертывания

Для цитирования: Дмитриев В.В., Наумович М.Г., Дмитриев Е.В. Редкий случай анафилактической реакции на введение плазменного и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII у ребенка с тяжелой формой гемофилии А. Онкогематология 2022;17(2):36–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42.

A rare case of an anaphylactic reaction to plasma and recombinant blood coagulation factor VIII in a child with severe hemophilia A

V.V. Dmitriev, M.G. Naumovich, E.V. Dmitriev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Contacts: Vyacheslav Vasil'evich Dmitriev dmitrievhaematol@mail.ru

A rare case of anaphylactic shock after administration of 4th generation recombinant blood coagulation factor VIII is presented. Anaphylactic shock is a life-threatening complication for a patient with hemophilia A. Temporarily refrain from re-administration of factor VIII, a skin test confirming drug choice, and a patient desensitization procedure provide the clinician with a chance to continue hemostatic replacement therapy for a patient with hemophilia A.

The main purpose of this case report is to determine the algorithm of actions to overcome the consequences of anaphylactic shock and continue the prophylactic administration of coagulation factor VIII concentrate to prevent bleeding in a child with a rare random combination of an anaphylactic reaction and congenital coagulation disorders.

Key words: children, severe form of hemophilia A, hemostatic replacement therapy, anaphylactic reaction, pathological clotting inhibitor

For citation: Dmitriev V.V., Naumovich M.G., Dmitriev E.V. A rare case of an anaphylactic reaction to plasma and recombinant blood coagulation factor VIII in a child with severe hemophilia A. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-36-42.

Введение

Гемофилия А — X-сцепленное генетически детерминированное заболевание, регистрируемое примерно у 1 из 5–10 тыс. мальчиков. Самые ранние сообщения об аллергических реакциях у пациентов с гемофилией А посвящены использованию криопреципитата и донорской плазмы в целях восполнения дефицита фактора свертывания крови VIII. М.Е. Eyster и соавт. сообщили о побочных реакциях (гипертермия, отек, крапивница, различные аллергические проявления) у 10 (19 %) из 53 пациентов с гемофилией А, получавших лиофилизированные препараты плазмы, и у 5 (29 %) из 17 пациентов, получавших криопреципитат. Анафилактоидные реакции (бронхоспазм, одышка и боль за грудиной, гипотензия или их сочетание) описаны у 5 из 70 пациентов, получавших с заместительной целью на протяжении 15 мес криопреципитат (1 из 17) или препараты плазмы (4 из 53). Причиной анафилактического шока на повторные трансфузии донорской плазмы, по мнению исследователей, могли быть дефицит иммуноглобулина (Ig) класса А у реципиентов и образование у них анти-IgA-антител после ранее проведенных переливаний или повторных беременностей [1].

По мнению авторов отдельных публикаций, анафилактические реакции на криопреципитат могли быть связаны с появлением у реципиента после многократных трансфузий антител к лейкоцитам или β-липопротеинам [2] либо со скоростью инфузии, превышавшей 10 мл/мин для взрослого пациента [3]. Согласно инструкции по применению донорской крови и ее компонентов (утверждена Минздравом Республики Беларусь 01.12.2003, регистрационный номер 118–1103) особенностью переливания криопреципитата является достаточно быстрый темп введения — в течение 30–40 мин со скоростью 50–60 капель в минуту (без указания на массу тела и возраст). При склонности пациентов к волемическим перегрузкам в трансфузионной практике необходимо использовать медленное введение: скорость переливания 1 мл/кг массы тела реципиента в час (Приказ Минздрава Российской Федерации от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови», отменен с 01.01.2021 на основании постановления Правительства Российской Федерации от 04.07.2020 № 986). Согласно действующим правилам клинического использования донорской крови и ее компонентов (утверждены Приказом Минздрава Российской Федерации от 02.04.2013 № 183н) трансфузия (переливание) свежезамороженной плазмы выполняется струйно или капельно, скорость трансфузии криопреципитата не указана.

V. Eisen представил лабораторное подтверждение ускоренного кининообразования на фоне снижения активности кининазразрушающего фермента в крови реципиента, что, по мнению исследователя, объясняло возникновение бронхоспазма и снижение артери-

ального давления после внутривенного введения криопреципитата с высокой скоростью [4].

Производство и применение очищенных и подвсвергнутых вирусинактивации лиофилизированных препаратов крови, содержащих наряду с концентратом плазменного фактора свертывания VIII и другие белки в качестве стабилизатора, инициировали сообщения, посвященные анафилактическим реакциям. Клиническая картина реакций включала гипертермию, признаки гиперчувствительности и ангионевротического отека, а также анафилактического шока. Анафилактическая реакция, связанная с применением различных плазменных концентратов фактора свертывания крови VIII, была зарегистрирована группой исследователей на протяжении 15 лет у 3 (0,9 %) из 322 пациентов с гемофилией А [5].

Открытие рекомбинантной технологии получения лекарственных средств, содержащих концентрат рекомбинантного фактора свертывания крови VIII с использованием клеточной линии млекопитающих животных, расширило возможности гемостатической терапии, но не привело к снижению частоты ингибиторной формы гемофилии А и серьезных нежелательных явлений в виде анафилактических реакций. Описаны анафилактические реакции при применении рекомбинантных факторов VIII 1-го поколения (когенэйт (Байер), рекомбинат (Бакстер)) [6, 7], содержащих в своем составе следовые количества белка плазмы человека и/или животных.

Клиническое использование рекомбинантных факторов VIII 3-го поколения (адвейт (Бакстер)) [8, 9], не содержащих в составе конечного продукта следовых количеств белка животного или человеческого происхождения, также было ассоциировано с анафилактическими реакциями.

В настоящей статье описан случай развития анафилактического шока на введение рекомбинантного фактора свертывания крови VIII 4-го поколения, произведенного посредством технологии рекомбинантной ДНК в генетически модифицированных клетках мезонефроса человека, — симоктокога альфа.

Цель исследования — определить порядок действий по десенсибилизации и последующей заместительной терапии препаратами и компонентами крови для предотвращения геморрагических осложнений после возникновения анафилактического шока на введение рекомбинантного фактора VIII человека симоктокога альфа у детей с тяжелой гемофилией А.

Клинический случай

Пациенту Х., 4 лет, в возрасте 8 мес был установлен диагноз: тяжелая форма гемофилии А (инверсия интрона 22, тип 1); базовая активность фактора VIII — 0,004 МЕ/мл (0,4 %), титр ингибиторов к фактору VIII — 0 БЕ/мл. Со слов родителей пациента, в семье никто гемофилией не страдал. После установления диагноза было выполнено 1-е введение концентрата фактора свертывания

крови VIII, полученного из плазмы крови человека (pdFVIII).

В возрасте 12 мес в анамнезе пациента было 5 дней введения pdFVIII и после подписания информированного согласия родителей ребенку начато систематическое введение pdFVIII по программе профилактики образования ингибиторов. Программа профилактики образования ингибиторов предусматривала введение лекарственного средства pdFVIII в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение года. За 1-й год профилактического введения концентрата фактора свертывания крови VIII спонтанных кровотечений не зафиксировано, после травмы отмечена 1 межмышечная гематома ягодичной области.

После 50 (5 + 45) дней введения и успешного завершения программы профилактики образования ингибиторов в возрасте 1 год 11 мес родители дали согласие на продолжение вторичной профилактики путем введения pdFVIII 35–40 МЕ/кг 1 раз в неделю. Выполнена проба с регистрацией ответа на введение концентрата фактора свертывания крови VIII. Через 168 ч после последнего введения концентрата фактора свертывания крови VIII остаточная активность фактора VIII составила 0,72 %, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл. На 51-й день через 15 мин после завершения введения дозы 38 МЕ/кг активность в крови фактора VIII составила 74,2 %, через 1 ч – 60,9 %. Восстановление фактора *in vivo* – 1,95 %/МЕ/кг.

За 34 нед имело место 34 дня введения в целях вторичной профилактики и 14 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII по поводу 10 посттравматических геморрагических эпизодов, не представлявших опасности для ребенка. На 61, 71, 81, 91-й дни введения остаточная активность фактора VIII изменялась от 0,6 до 0,75 %, восстановление фактора *in vivo* – 1,8–2,1 %/МЕ/кг, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл.

Через 10–15 мин после 99-го введения концентрата фактора свертывания крови VIII у пациента возникло затрудненное дыхание на 1–2 мин, чему мать не придавала значения. Через 1 нед при очередном введении профилактической дозы приступ стридорозного дыхания повторился. Самостоятельное дыхание восстановилось без медикаментозной терапии через 5–7 мин.

Принято решение о переводе ребенка на профилактическое введение нового лекарственного средства симоктоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человеческий) 4-го поколения в дозе 38 МЕ/кг (500 МЕ) 1 раз в неделю. Первое введение было намечено в условиях стационара с регистрацией ответа через 15 мин и 1 ч, а также с оценкой переносимости лекарственного средства.

После подписания информированного согласия родителей через 1 нед после предыдущего введения pdFVIII пациенту за 3 мин было введено 500 МЕ в объеме 2,5 мл лекарственного средства симоктоког альфа. Менее чем через 1–2 мин после введения препарата у больного зафиксированы нарушение дыхания, цианоз кожи и слизистых оболочек, снижение артериального давления.

Констатирован анафилактический шок. Проведены реанимационные мероприятия (внутривенное введение адреналина 5 мг, гидрокортизона 50 мг, объемная нагрузка изотоничным раствором хлорида натрия 10 мл/кг массы тела реципиента в течение 30 мин, респираторная поддержка). Состояние пациента стабилизировано в течение 30–40 мин, через 1 ч состояние было компенсировано: дыхание спонтанное (20 в минуту), не затруднено, нормовентиляция, артериальное давление 105/58 мм рт. ст., число сердечных сокращений 106 в минуту, диурез до 2 мл/ч/кг; пациент в сознании, на вопросы отвечает, пьет, рвоты нет.

С учетом реакции пациента на введение pdFVIII в виде стридора и анафилактического шока на рекомбинантный фактор VIII человека было решено на 3–4 нед отказаться от профилактического введения препаратов крови. В случае возникновения кровотечения, угрожающего жизни, назначено введение рекомбинантного активированного фактора VII эптаког альфа. Ребенок был выписан из стационара, рекомендован строгий охранительный режим и в случае минимальных геморрагических проявлений – иммобилизация, местно холод. При выписке активность фактора VIII – 0,6 %, титр ингибиторов к фактору VIII – 0 БЕ/мл, содержание IgE – 9,8 МЕ/мл (норма 0–60). Всего за 2 года имело место 100 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII от одного производителя.

Через 3 нед после перенесенного анафилактического шока получено информированное согласие матери и выполнена внутрикожная проба на переносимость pdFVIII другого производителя. При внутрикожном введении предполагаемого к применению нового pdFVIII в дозе 1 МЕ в 0,1 мл растворителя зона покраснения кожи составила 6 мм в диаметре и была сопоставима с таковой при внутрикожном введении 0,1 мл физиологического 0,9 % раствора хлорида натрия в качестве растворителя [10].

При отрицательной кожной пробе начата процедура десенсибилизации пациента к pdFVIII другого производителя путем поэтапного внутривенного введения препарата по прилагаемому протоколу в условиях отделения реанимации. Введение pdFVIII выполняли после премедикации, включающей антигистаминный препарат (клемастин 0,25 мкг/кг) и преднизолон (1 мг/кг). Между этапами (инфузиями) интервал составлял 1 день. Объем инфузии доводили до 20 мл с помощью добавления к рабочему раствору изотонического раствора хлорида натрия.

Протокол десенсибилизации к используемому лекарственному средству (pdFVIII), адаптированный нами для пациента с тяжелой формой гемофилии А на основании материалов, приведенных в публикации В. Векеп и соавт. [11]:

- В оригинальный флакон, содержащий используемый pdFVIII в количестве 500 МЕ, согласно инструкции по медицинскому применению вносили 10 мл растворителя, входящего в комплект поставки. После

полного растворения при комнатной температуре в базовом растворе лекарственного средства pdFVIII содержание фактора VIII было 50 МЕ/мл.

- Приготовление рабочих растворов FVIII для выполнения процедуры десенсибилизации осуществляли с соблюдением правил асептики:
 - рабочий раствор № 1: 0,5 мл базового раствора (25 МЕ фактора VIII) развести до 250 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 0,1 МЕ/мл фактора VIII;
 - рабочий раствор № 2: 5 мл базового раствора (250 МЕ фактора VIII) развести до 250 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 1 МЕ/мл;
 - рабочий раствор № 3: 10 мл базового раствора (500 МЕ фактора VIII) развести до 20 мл изотоническим раствором натрия хлорида; раствор содержит 25 МЕ/мл.
- Растворы для внутривенного введения на каждом этапе готовили путем добавления к соответствующему рабочему раствору с известным содержанием МЕ фактора VIII изотонического натрия хлорида в количестве, необходимом для получения общего вводимого объема, равного 20 мл.

Схема инфузии растворов для внутривенного введения, содержащих pdFVIII в необходимых количествах, представлена в таблице.

На протяжении 3 нед была выполнена процедура десенсибилизации пациента к фактору VIII путем поэтапного внутривенного введения pdFVIII от 0,01 до 400 МЕ в объеме 20 мл за 15 мин с интервалом между введениями 1 день. Процедуру пациент перенес без нежелательных

явлений. Через 1 день после завершения процедуры десенсибилизации за 30 мин было введено 500 МЕ pdFVIII, после чего у больного возникло затрудненное носовое дыхание, которое было восстановлено самостоятельно через 15–20 мин. После завершения десенсибилизации базовая активность фактора VIII — 0,6 %, титр ингибиторов к фактору VIII — 0 БЕ/мл.

Ребенку была продолжена вторичная профилактика кровотечений путем введения 1 раз в неделю 38 МЕ/кг (500 МЕ) pdFVIII, прошедшего процедуру десенсибилизации. Введение pdFVIII осуществляли за 30 мин в условиях стационара после премедикации (клемастин 0,1 % 0,35 мл внутривенно за 3–5 мин) за 15–20 мин до инфузии. Впоследствии режим введения изменен на 500 МЕ через 120 ч, 500 МЕ через 72 ч. На 20-й день введения (через 18 нед) при исходной активности фактора VIII 0,6 %, титре ингибиторов к фактору VIII 0 БЕ/мл было выполнено фармакокинетическое исследование с регистрацией ответа на введение 31 МЕ/кг: $T_{1/2} = 11,1$ ч; $K_{el} = 0,0622$; восстановление 2,35 %/МЕ/кг. За период 26 нед имело место 54 дня введения (48 дней введения в режиме профилактики, 6 дней введения в связи с образованием межмышечных гематом после травм). Гематомы образовывались преимущественно через 72 ч после предшествовавшего введения.

Увеличение массы тела ребенка с 13 до 19 кг стало поводом для увеличения количества вводимого фактора с 500 до 1000 МЕ pdFVIII и величины профилактической дозы с 31 МЕ/кг (500 МЕ/16 кг) до 52 МЕ/кг в режиме вторичной профилактики 1000 МЕ pdFVIII через 72 ч начиная с 55-го дня введения после десенсибилизации. На 75-й и 100-й дни введения после десенсибилизации

Схема инфузии растворов плазменного фактора свертывания крови VIII (pdFVIII) для внутривенного введения

Infusion scheme of plasma coagulation factor VIII solutions (pdFVIII) for intravenous administration

Этап Step	№ раствора Solution No.	Время инфузии, мин Infusion time, min	Объем рабочего раствора за этап, мл Working solution volume infused per step, ml	Доза за этап, МЕ Dose infused per step, IU	Кумулятивная доза, МЕ Cumulative dose, IU
1	1	15	0,1	0,01	0,01
2	1	15	0,3	0,03	0,04
3	1	15	0,5	0,05	0,09
4	1	15	1,0	0,1	0,19
5	2	15	0,25	0,25	0,44
6	2	15	0,5	0,5	0,94
7	2	15	1,0	1,0	1,94
8	2	15	2,0	2,0	3,94
9	3	15	0,2	5,0	8,94
10	3	15	0,4	10	18,94
11	3	15	0,8	20	38,94
12	3	15	16,4	411	450,0

остаточная активность фактора VIII изменилась с 1,65 до 1,23 %, восстановление фактора *in vivo* — 1,9–2,1 %/МЕ/кг, титр ингибиторов к фактору VIII — 0 БЕ/мл.

Через 50 нед (114-й день введения) вторичной профилактики pdFVIII, прошедшим процедуру десенсибилизации, на 15-й минуте после введения 1000 МЕ pdFVIII возникла разлитая гиперемия кожи лица, груди, рук. Гиперемия кожи сопровождалась сухим кашлем, затрудненным дыханием, реакция купирована введением 15 мг преднизолона. На консилиуме было принято решение о прекращении введения концентрата фактора свертывания крови VIII; для остановки кровотечений рекомендовано использовать препарат рекомбинантного активированного фактора VII в дозе 90 мкг/кг каждые 3 ч до остановки кровотечения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. На протяжении последующих 29 нед имело место 25 случаев спонтанных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани в области локтевых, коленных и голеностопных суставов. При массе пациента 19 кг для купирования геморрагического синдрома за 29 нед использовано 115 мг рекомбинантного активированного фактора VII.

После закупки лекарственного средства эмицизумаб ребенок был переведен на вторичную профилактику кровотечений в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Временно запрещены профилактические прививки. В настоящее время после 26 нед введения эмицизумаба нежелательных явлений не зарегистрировано, геморрагических эпизодов не отмечено.

Результаты и обсуждение

Анафилактическая реакция в виде стридора после 98 дней введения фактора свертывания крови VIII, полученного из донорской плазмы (двойная вирусинактивация: тепловая и сольвент-детергентная обработка) и анафилактический шок на 1-е введение рекомбинантного фактора VIII человека 4-го поколения у пациента с тяжелой формой гемофилии А, не имевшего ингибиторов к фактору VIII и аллергического анамнеза, стали поводом для выбора гемостатического средства для остановки и профилактики кровотечений.

Анализ публикаций показал, что анафилактические реакции на введение фактора свертывания крови VIII являются редким (частота от 0,3 % [12] до 0,9 % [5]), но достаточно хорошо представленным в научных статьях осложнением заместительной гемостатической терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Приведены сообщения об анафилактических реакциях и аллергии у пациентов с гемофилией А на производные плазмы [5] и рекомбинантные концентраты фактора VIII [6, 8]. Патофизиология этих редких аллергических и анафилактических реакций, связанных с фактором VIII, до конца не изучена. В целом, по мнению большинства исследователей, наиболее распространенными реакциями на лекарственные средства

и препараты крови являются признаки гиперчувствительности 1-го типа, опосредованные появлением специфических IgE к фактору VIII [13].

Пусковым механизмом для выработки специфических IgE к фактору VIII могут быть следовые количества белков человеческой крови или присутствие альбумина животного происхождения в качестве стабилизатора в готовой лекарственной форме pdFVIII. Наличие альбумина в качестве стабилизатора или присутствие белков клеток яичника китайского хомячка (Chinese hamster ovary) в культуральной среде или готовом продукте после выделения и очистки рекомбинантных препаратов фактора VIII 1-го и 2-го поколения также может инициировать анафилактическую реакцию. Исследователи вестерн-блоттингом показали рост титра антител IgE и IgG на рекомбинантную форму фактора VIII 3-го поколения (адвейт (Бакстер)) у пациента с тяжелой формой гемофилии А [8].

В качестве одного из вариантов альтернативной терапии при анафилактических реакциях пациентов с гемофилией А исследователи рассматривали лекарственные средства, содержащие рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человека 4-го поколения (например, симоктоког альфа) [9], так как они продуцируются клеточными линиями эмбриональных клеток почки человека и не содержат добавленного белка человека или животного происхождения [14]. Исследователи предположили, что технология получения рекомбинантного фактора свертывания крови VIII с использованием культуры клеток человека должна минимизировать риск аллергических и анафилактических реакций из-за отсутствия белков нечеловеческого происхождения и структуры белка, похожего на эндогенный человеческий фактор VIII. Было высказано мнение о том, что отсутствие фактора Виллебранда в комплексе с вводимым реципиенту фактором VIII потенциально способно повысить иммуногенность продуктов рекомбинантного фактора VIII, поскольку это может помешать распознаванию антигенных эпитопов в очищенных продуктах фактора VIII [15, 16].

На протяжении 20 лет нами в лечебном учреждении у 1 (0,9 %) из 114 пациентов, получавших заместительную гемостатическую терапию, была зарегистрирована анафилактическая реакция в виде стридора на введение pdFVIII по поводу гемофилии А. Анафилактический шок на введение рекомбинантного фактора свертывания крови VIII человека 4-го поколения возник у 1 из 4 пациентов, получавших препарат в течение 5 лет. Следует отметить, что в настоящее время за весь период использования рекомбинантного фактора свертывания крови VIII человека 4-го поколения в различных странах мира нет ни одного сообщения о возникновении анафилактического шока.

Из-за отсутствия технической возможности мы не смогли определить специфические антитела в виде

IgE и IgG4 к рекомбинантному фактору свертывания крови VIII человека. Титр ингибиторов к фактору VIII, определенный методом Bethesda (в модификации Nijmegen) [17], в динамике наблюдения не превышал 0 БЕ/мл. Было принято решение через 3–4 нед после развития анафилактического шока на рекомбинантный фактор свертывания крови VIII человека 4-го поколения при отрицательной внутрикожной пробе на pdFVIII другого производителя провести процедуру десенсибилизации к pdFVIII, не содержащему следовых количеств белка в качестве стабилизатора и подвергнутого технологии вирусинактиации, не нарушающей структуру фактора VIII и его способность связываться с фактором Виллебранда.

После проведенной процедуры десенсибилизации была возобновлена вторичная профилактика кровотечения с использованием pdFVIII, всего после десенсибилизации имело место 113 дней введения. Через 50 нед на 114-й день введения pdFVIII у нашего пациента вновь возникла анафилактическая реакция. Данное обстоятельство определило показания для перевода на вторичную профилактику кровотечений

лекарственным средством эмицизумаб, замещающим функцию отсутствующего фактора свертывания крови VIII.

Заключение

Анафилактический шок на введение лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII, представляет серьезную опасность для жизни пациента с гемофилией А и определяет показания для его отмены. Кожная проба, подтверждающая возможность выбора лекарственного средства, и процедура десенсибилизации пациента предоставляют врачу шанс временного продолжения заместительной гемостатической терапии другим концентратом фактора свертывания крови VIII. Введение препаратов, содержащих рекомбинантный активированный фактор VII, для остановки или профилактики кровотечения представляет краткосрочный вариант оказания медицинской помощи. Профилактика геморрагических осложнений при гемофилии на долговременной основе может быть достигнута путем назначения лекарственных средств, замещающих функцию отсутствующего фактора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eyster M.E., Bowman H.S., Haverstick J.N. Adverse reactions to factor VIII infusions. *Ann Intern Med* 1977;87(2):248. DOI: 10.7326/0003-4819-87-2-248_1.
2. Ahrens S., Glavind-Kristensen S., Drachmann O., Kissmeyer-Nielsen F. Severe reactions after cryoprecipitated human factor VIII. *Vox Sang* 1970;18(2):182–4. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1970.tb01445.x.
3. Clapp R., Green D. Reaction to rapidly infused AHF cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1969;281(6):329. DOI: 10.1056/NEJM196908072810617.
4. Eisen V. Studies of fibrinogen fractions isolated from human plasma by precipitation with cold ether. II. Enzymic activities resembling plasma kallikrein and C¹-esterase. *Br J Haematol* 1965;11(5):576–85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1965.tb00102.x.
5. Montalvão S.A.L., Tucunduva A., Siqueira L.H. et al. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. *Haemophilia* 2015; 21(4):e281–5. DOI: 10.1111/hae.12647.
6. Pernod G., Armari C., Barro C. et al. Anaphylaxis following the use of a plasma-derived immunopurified monoclonate-P, and the recombinant Recombinate and Kogenate factor VIII: a therapeutic challenge. *Haemophilia* 1999;5(2):143–4.
7. Franchini M., Lippi G. Recombinant factor VIII concentrates. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(5):493–7. DOI: 10.1055/s-0030-1255443.
8. Kadar J., Schuster J., Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13(1):104–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01339.x.
9. Pires S., Sevivas T., Chaves Loureiro C. et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII: investigation and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep* 2018;11(1):e227426. DOI: 10.1136/bcr-2018-227426.
10. Platt C.D., D'Angelo L., Neufeld E.J., Dioun Broyles A. Skin testing, graded challenge, and desensitization to von Willebrand factor (VWF) products in type III von Willebrand disease (VWD). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):1006–8. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.017.
11. Beken B., Celik V., Ozdemir P.G. et al. Successful desensitization of a patient with possible IgE-mediated anaphylactic reaction to FVIII/VWF concentrate. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2019;32(2): 81–4. DOI: 10.1089/ped.2018.0969.
12. Levy-Mendelovich S., Livnat T., Barg A.A. et al. Allergy and inhibitors in hemophilia – a rare complication with potential novel solutions. *Blood Cells Mol Dis* 2020;80:102370. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.102370.
13. Cugno M., Mancuso M.E., Tedeschi A. et al. Involvement of the IgE-basophil system and mild complement activation in haemophilia B with anti-factor IX neutralizing antibodies and anaphylaxis. *Haemophilia* 2017;23(4):e348–53. DOI: 10.1111/hae.13282.
14. Sandberg H., Kannicht C., Stenlund P. et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res* 2012;130(5):808–17. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.311.
15. Behrmann M., Pasi J., Saint-Remy J.M.R. et al. Von Willebrand factor modulates factor VIII immunogenicity: comparative study of different factor VIII concentrates in a haemophilia A mouse model. *Thromb Haemost* 2002;88(2):221–9.
16. Gensana M., Altisent C., Aznar J.A. et al. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. *Haemophilia* 2001;7(4):369–74. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00526.x.
17. Verbruggen B., Novakova I., Wessels H. et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73(2):247–51.

Вклад авторов

В.В. Дмитриев: разработка идеи проекта, подготовка рукописи к рассмотрению;

М.Г. Наумович: лечащий врач пациента, осуществлявший непосредственную курацию и проведение манипуляций на этапе десенсибилизации;

Е.В. Дмитриев: курирование протокола профилактики ингибиторной формы гемофилии, подбор и перевод иностранных публикаций, участие в обсуждении проекта.

Authors' contributions

V.V. Dmitriev: design development, article writing;

M.G. Naumovich: patient attending physician, who supervised and performed manipulations at the stage of desensitization;

E.V. Dmitriev: supervising the protocol for inhibitory hemophilia prevention, review of foreign publications, participation in the discussion.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Дмитриев / V.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-2738-429X>

Е.В. Дмитриев / E.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7718>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.