



Клинический случай

# Клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка

А.В. Сержкина<sup>1</sup>, И.Г. Хмелевская<sup>1</sup>, Н.С. Разинькова<sup>1</sup>, И.И. Жизневская<sup>1</sup>, Т.А. Миненкова<sup>1</sup>, Т.В. Феоктистова<sup>2</sup>, М.П. Ивенков<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

<sup>✉</sup>ivenkovmp@yandex.ru

## Аннотация

Гемофилия В – наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное нарушением плазменного гомеостаза, возникающее вследствие дефицита или отсутствия фактора свертывания IX (FIX). Причиной является мутация гена Xq27, кодирующего FIX. Серьезным осложнением данной патологии является ингибиторная форма, клинически проявляющаяся наличием аллоантител иммуноглобулина G, нейтрализующих экзогенный FIX. В статье описан клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка 12 лет.

**Ключевые слова:** гемофилия В, ингибиторная форма, дети, гематология.

**Для цитирования:** Сержкина А.В., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Жизневская И.И., Миненкова Т.А., Феоктистова Т.В., Ивенков М.П. Клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 98–100.

DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00395

Clinical Case

## Clinical case of inhibitor form of hemophilia B in a child

Alexandra V. Serezhkina<sup>1</sup>, Irina G. Khmelevskaya<sup>1</sup>, Natalya S. Razinkova<sup>1</sup>, Irina I. Zhiznevskaya<sup>1</sup>, Tatyana A. Minenkova<sup>1</sup>, Tatyana V. Feoktistova<sup>2</sup>, Maxim P. Ivenkov<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russia

<sup>✉</sup>ivenkovmp@yandex.ru

## Abstract

Hemophilia B is a hereditary, X-linked recessive disease caused by a violation of plasma homeostasis, resulting from a deficiency or absence of coagulation factor IX (FIX). The cause is a mutation of the Xq27 gene encoding FIX. A serious complication of this pathology is the inhibitory form, clinically manifested by the presence of IgG allo-antibodies neutralizing exogenous FIX. The article describes a clinical case of an inhibitory form of hemophilia B in a 12-year-old child.

**Keywords:** hemophilia B, inhibitory form, children, hematology.

**For citation:** Serezhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Zhiznevskaya I.I., Minenkova T.A., Feoktistova T.V., Ivenkov M.P. Clinical case of inhibitor form of hemophilia B in a child. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 98–100 (In Russ.). 98–100. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00395

Самое раннее упоминание о гемофилии как о самостоятельной патологии связано с американским врачом J. Otto, описавшем ее в 1803 г. Другим ученым, связавшим свои работы с изучением гемофилии, является J. Нау, который первым отобразил родословную семьи больного гемофилией.

Гемофилия встречается в популяции в соотношении 1:10 тыс. населения, гемофилия В наблюдается лишь в 15–20% от общего числа случаев. Преимущественно данная патология обнаруживается у мужчин, однако в некоторых случаях она встречается и у женщин – при наследовании гена одновременно от матери и от отца либо при болезни Шерешевского–Тернера, когда имеется мутация на одной хромосоме, в то время как на другой ген инактивирован [1].

Ген, кодирующий фактор свертывания IX (FIX), был клонирован в 1982–1983 гг., а его полная последовательность была опубликована в 1985 г., благо-

даря чему появилась возможность отслеживания пораженного аллеля в семьях с гемофилией В и мутаций, ответственных за заболевание. Среди мутаций FIX принято выделять отрицательные (тип I), характеризующиеся параллельным снижением антигена и активности, положительные (тип II), связанные со снижением активности, и редуцированные.

Заболевание проявляется кровоизлияниями и кровоподтеками, возникающими вследствие травмы, иногда продолжающимися в течение длительного времени. После остановки кровотечения оно также может возобновиться. Спонтанные кровоизлияния, как правило, возникают у пациентов с тяжелой или средней степенью тяжести, при которых первые признаки патологии могут выявляться уже на первых годах жизни. При этом легкая степень гемофилии может оставаться невыявленной на протяжении многих лет [2].

В диагностике заболевания важную роль играют жалобы и семейный анамнез (проявления геморрагического синдрома, спонтанно возникающие и длительно продолжающиеся кровотечения, наличие проявлений гемофилии у близких родственников), а также признаки, выявленные в ходе лабораторного исследования (изолированное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени при сохранении других показателей в пределах нормальных значений, снижение уровня FIX, ингибиторы к FIX) [1–4].

Одним из серьезнейших осложнений гемофилии является ее ингибиторная форма. Высокоаффинные поликлональные антитела способны нейтрализовать экзогенный FIX, что проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию факторами свертывания крови. Ингибиторная гемофилия В встречается при тяжелой форме заболевания у 3–5% пациентов. У половины из них регистрируются тяжелые аллергические реакции и анафилаксия при применении FIX [4, 5].

Учитывая тяжелое состояние и неэффективность специфической заместительной терапии факторами свертывания крови, к лечению ингибиторной формы гемофилии В нужно подходить индивидуально и с большой осторожностью. В выборе тактики лечения стоит отталкиваться от титра ингибитора, характера кровотечения и клинического ответа на терапию [6].

В качестве примера мы приводим клинический случай ингибиторной гемофилии В, диагностированной у ребенка 1 года 6 мес.

В гематологический стационар Областной детской клинической больницы комитета здравоохранения Курской области (ОДКБ) поступил ребенок Ш. с жалобами на межмышечную гематому правого бедра и голени, носовое кровотечение.

Из анамнеза известно, что диагноз гемофилии В установлен в 1 год 6 мес (уровень FIX 1,4%), лечился неоднократно в ОДКБ, наблюдается гематологом ОДКБ. Получает FIX регулярно. С 02.07.2017 получал лечение амбулаторно, но без должного эффекта. В июле 2017 г. госпитализирован по поводу межмышечной гематомы правого бедра и голени, носового кровотечения. Ребенок 30.11.2018 упал на левый бок, через 2–3 дня появились резкие боли в левой бедренной области, в связи с чем при обращении в ОДКБ был госпитализирован в 5-е отделение, где находился с 04.12.2018 по 07.12.2018.

Переведен в связи с острым кровотечением в брюшную полость 07.12.2018 в хирургическое отделение Областной детской больницы №2 (проводилось лечение консервативно), затем был переведен в ОДКБ, где находился с 14.12.2018 по 25.12.2018 по поводу постгеморрагической железодефицитной анемии 1-й степени. Состояние после острой постгеморрагической анемии тяжелой степени. Закрытое повреждение органов брюшной полости. Травматическое повреждение селезенки. Забрюшинная гематома, осложненная малым гемоперитонеумом, малым двусторонним гемотораксом от 07.12.2018. Ушиб мягких тканей левого бедра от

30.11.2018. Вторичная нейропатия левой нижней конечности. С 23.10.2019 по 01.11.2019 – госпитализация по поводу почечного кровотечения. Экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени. Дисметаболическая нефропатия. Данное ухудшение с 22.07.2020, когда во время подъема с дивана оперся на руку. С 25.07.2020 по 28.07.2020 находился в наблюдательном отделении ОДКБ, 28.07.2020 переведен в 5-е отделение.

При осмотре: общее состояние по заболеванию тяжелое. Повышенного питания. Ожирение 1-й степени в 12 лет (индекс массы тела 30,9; рост 172 см, масса тела 91 кг). Кожные покровы смуглые, экхимозы на нижних конечностях единичные не свежие. На левом бедре с медиальной стороны экхимоз свежий диаметром 5–7 см. Левое бедро увеличено в объеме, окружность 58 см, болезненность при пальпации. Температура кожных покровов обычная, нарушение чувствительности при пальпации, функция левой ноги нарушена из-за болевого синдрома. Окружность правого бедра 56 см, болезненность над левым суставом.

Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания в норме. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений в норме. Артериальное давление 140/85 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, болезненность слева в области *m. iliopsoas*. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Стул оформленный, без патологических примесей, обычного цвета, 1 раз в сутки. Мочеиспускание безболезненное, периодически затруднено, моча светлая. Психоэмоциональный статус: в контакт вступает легко. Психоэмоциональное развитие соответствует возрасту.

Проведено динамическое лабораторное обследование.

В коагулограмме зафиксированы повышенные показатели активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена.

На ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек изменений не отмечалось.

УЗИ органов брюшной полости без видимых изменений.

При УЗИ коленных суставов обнаружены отеки мягких тканей левого бедра, увеличение в объеме.

УЗИ органов гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, селезенки выявило эхопризнаки умеренной спленомегалии, добавочную дольку селезенки.

УЗИ мочевой системы – без видимых изменений.

УЗИ коленных суставов, мягких тканей бедра, малого таза и забрюшинного пространства: в малом тазу на уровне края гребня подвздошной кости лоцируется округлой формы гетерогенное по структуре образование размером до 70×60 мм. В забрюшинном пространстве (проекция подвздошно-поясничной области) в латеральном отделе лоцируется скопление анэхогенного содержимого, неоднородного, толщиной до 40 мм.

При компьютерной томографии обнаружены признаки массивного кровоизлияния в большую поясничную и подвздошно-поясничную мышцы слева.

Электрокардиографические показатели в норме.

На основании проведенного обследования поставлен диагноз: D67. Гемофилия В (уровень FIX 1,4%). Ингибиторная форма? Межмышечная гематома левого бедра области *m. iliopsoas*. Гематома малого таза в левой подвздошно-поясничной области. Вторичная нейропатия левого бедра. Постгеморрагическая анемия 2-й степени.

Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональное ожирение 3-й степени, коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела +3,3. Конституциональная высокорослость. Дисметаболическая нефропатия. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 1–2-й степени. Вальгусные коленные суставы. Плоскостопие 2-й степени. Хронический тонзиллит компенсированный, стадия ремиссии.

Гемофилия В, осложненная ингибиторной формой, представляет серьезную опасность для жизни паци-

ента. Высокоаффинные поликлональные антитела способны нейтрализовать экзогенный FIX, что проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию факторами свертывания крови. При этом значительно повышается риск массивных кровотечений и кровоизлияний.

Ингибиторная гемофилия В имеет неблагоприятный исход. Продолжительность и качество жизни зависит от титра блокирующих антител – ингибиторов и реакции организма на проводимую терапию.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

## Литература / References

- Dolan G, Benson G, Duffy A et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Rev* 2018;32(1):52–60. DOI: 10.1016/j.blre.2017.08.007
- Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;(2):48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53  
Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S., Rummyantsev A.G. Unresolved issues of providing medical care to patients with an inhibitory form of hemophilia in Russia. *Russian journal of pediatric hematology and oncology*. 2019;(2):48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53 (in Russian).
- Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1184–95. DOI: 10.1111/jth.12958
- Santoro C, Quintavalle G, Castaman G et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578–89. DOI: 10.1055/s-0038-1660817
- Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Голубева М.Е. и др. Приобретенная ингибиторная форма гемофилии. *Клиническая медицина*. 2018;96(4):361–4. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-361-364  
Barlamov P.N., Vasil'yeva E.R., Golubeva M.Ye. et al. Acquired inhibitory form of hemophilia. *Clinical medicine*. 2018;96(4):361–4. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-361-364 (in Russian).
- Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138  
Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Modern approaches to the treatment of hemophilia. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Серезжкина Александра Владимировна** – ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

**Хмелевская Ирина Григорьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0002-9159-5702

**Разинькова Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0002-6356-9216

**Жизневская Ирина Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: irbryanceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8676-5340

**Миненкова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

**Феоктистова Татьяна Васильевна** – врач-педиатр отделения гематологии и нефрологии, ОБУЗ ОДКБ. E-mail: cool.feoktistova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0424-0952

**Ивенков Максим Петрович** – ординатор каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ivenkovmp@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1441-7929

Поступила в редакцию: 09.01.2024

Поступила после рецензирования: 19.01.2024

Принята к публикации: 01.02.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alexandra V. Serezhkina** – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

**Irina G. Khmelevskaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk State Medical University. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0002-9159-5702

**Natalya S. Razinkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0002-6356-9216

**Irina I. Zhiznevskaya** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: irbryanceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8676-5340

**Tatyana A. Minenkova** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

**Tatyana V. Feoktistova** – Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: cool.feoktistova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0424-0952

**Maxim P. Ivenkov** – Resident, Kursk State Medical University. E-mail: ivenkovmp@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1441-7929

Received: 09.01.2024

Revised: 19.01.2024

Accepted: 01.02.2024