

UDC 616+616-053.2+616.151.5

**О.І. Дорош^{1,2}, Х.І. Бодак¹, Я.Р. Козак¹, Л.Я. Дубей²,
О.В. Дворняк¹, І.П. Цимбалюк–Волошин¹, М.І. Душар^{2,3}**

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в головному мозку дитини, хворої на гемофілію А, ускладнену інгібіторними антитілами

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 68–79. doi 10.15574/SP.2022.128.68

For citation: Dorosh OI, Bodak Khl, Kozak YaR, Dubey LYa, Dworniak OW, Tsybalyuk-Voloshyn IP, Dushar MI. (2022). Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 68–79. doi 10.15574/SP.2022.128.68.

Гемофілія А — це X-зчеплений рецесивний розлад, викликаний дефіцитом FVIII згортання плазми, може бути успадкованим або виникнути внаслідок спонтанної мутації. Дефіцит FVIII призводить до зниження нормального гемостазу і проявляється спонтанними або індукованими кровотечами. Внаслідок крововиливів у центральну нервову систему можливі неврологічні ускладнення. У таких випадках лікарі повинні бути насторожі, щоб не пропустити іншу супутню патологію.

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в мозку — це генетично клінічно неоднорідна група спадкових прогресуючих розладів центральної нервової системи з вираженим накопиченням заліза в базальних гангліях, що мають специфічну картину на магнітно-резонансній томографії головного мозку в поєднанні з характерними клінічними ознаками.

Мета — описати клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани.

У публікації вперше наведено клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика, підтверджених молекулярно-генетичними дослідженнями, — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором із виявленням великої делеції екзонів 23–26 у гені, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з наявністю патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані, аутосомно-рецесивним типом успадкування, з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани. Коагулопатія контролюється профілактичним введенням еміцизумабу підшкірно. Прогресуюче нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в головному мозку в дитини проявлялося: стопою Фрідрейха, еквінусом стоп, позитивним симптомом Бабінського, вираженими сухожилковими рефlekсами, атрофією зорових нервів; частковою дисплазією обох очей; міопією обох очей, порушенням акомодативної, наростаючими прогресивно парестезіями в обох ногах, порушенням ходьби, атаксичною ходою, труднощами координації, атрофією м'язів обох ніг, погіршенням зору, швидкою втомлюваністю при збереженому інтелекті та нормальному психічному розвитку. На магнітно-резонансній томографії головного мозку — помірне білатеральне симетричне ураження білих куль. Наше повідомлення підтверджує, що застосування молекулярно-генетичних досліджень відіграє вирішальну роль у верифікації захворювання, визначенні його виду та можливих ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемофілія А, нейродегенеративне захворювання, накопичення заліза в мозку, мутація C19orf12, діти.

Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies

O.I. Dorosh^{1,2}, Kh.I. Bodak¹, Ya.R. Kozak¹, L.Ya. Dubey², O.W. Dworniak¹, I.P. Tsybalyuk–Voloshyn¹, M.I. Dushar^{2,3}

¹CNE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv

Hemophilia A is an X-linked recessive disorder caused by a deficiency of plasma coagulation FVIII, which may be inherited or arise from a spontaneous mutation. FVIII deficiency leads to a decrease in normal hemostasis and is manifested by spontaneous or induced bleeding. As a result of hemorrhages in the central nervous system, neurological complications are possible. In such cases, doctors should be on the alert so as not to miss another accompanying pathology.

Neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain is a genetically and clinically heterogeneous group of hereditary progressive disorders of the central nervous system with pronounced iron accumulation in the basal ganglia, which have a specific picture on magnetic resonance imaging of the brain in combination with characteristic clinical signs.

Purpose — is to describe a clinical case of a combination of two complex hereditary diseases in a 10-year-old boy, hemophilia A of moderate severity, complicated by an inhibitor, and a progressive neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain, with associated neurodegeneration associated with the protein of the mitochondrial membrane.

The publication reports for the first time a clinical case of a combination of two complex hereditary diseases in a 10-year-old boy, confirmed by molecular genetic studies: hemophilia A of moderate severity, complicated by an inhibitor with the detection of a large deletion of exons 23–26 in the gene, and progressive neurodegeneration with brain iron accumulation, with the presence of a pathogenic mutation of the C19orf12 gene, variant c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) in a homozygous state, autosomal recessive type of inheritance, Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration. Coagulopathy is controlled by prophylactic administration of emicizumab subcutaneously.

Neurodegeneration with brain iron accumulation in the child was manifested by: Friedreich's foot, equinus feet, positive Babinski symptom, high tendon reflexes, optic nerve atrophy; partial dysplasia of both eyes; with myopia of both eyes, impaired accommodation, progressively increasing paresthesias in both legs, impaired gait, ataxic gait, coordination difficulties, muscle atrophy of both legs, visual impairment, rapid fatigue with preserved intelligence and mental development. Magnetic resonance imaging of the brain showed a moderate bilateral symmetrical lesion of the globus pallidus.

Our report confirms that the use of molecular genetic studies plays an important decisive role in the verification of the disease, often determining its type and possible complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hemophilia A, neurodegeneration, brain iron accumulation, C19orf12 mutation, children.

Вступ

Гемофілія А (ГА) — це Х-зчеплена спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII) (антигемофільного глобуліну) [2,5,23,32,36,41,46,60]. Ген FVIII картується в дистальній смузі Х-хромосоми (Xq28, chrX: 154 064 070 — 154 250 998, UCSC браузер генома hg19) на мінусовій нитці. Це досить великий ген із різними перебудовами. Пацієнти з ГА потребують довічного лікування для запобігання або контролю кровотечі [44,50,54,60]. На тлі лікування FVIII у пацієнтів із тяжкою ГА існує високий ризик розвитку FVIII-нейтралізуючих антитіл (АТ) (інгібіторів), які перешкоджають гемостатичній функції лікування дефіциту FVIII [42,45,64]. Вирішальне значення для виникнення інгібіторних АТ при ГА мають певні типи генетичних мутацій [52]. Вищу частоту інгібіторів спостерігають, коли мутації виникають в екзонах 23–26, де проходить другий транскрипт FVIII, порівняно з аналогічними мутаціями в екзонах 1–22 (28% проти 17%) [41]. Звичайно, у пацієнтів із ГА різного ступеня тяжкості внаслідок крововиливів у центральну нервову систему (ЦНС) можливі неврологічні ускладнення [63]. Однак у разі появи будь-яких неврологічних уражень лікарі повинні бути насторожі, щоб не пропустити іншу супутню патологію.

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза (Fe) в мозку (Neurodegeneration with brain iron accumulation — NBIA) — це генетично клінічно неоднорідна група спадкових прогресуючих розладів ЦНС із вираженим накопиченням Fe в базальних гангліях, що уражують дітей і дорослих, та мають специфічну картину на магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку в поєднанні з характерними клінічними ознаками [28,34,39]. За останні 20 років з'ясовані генетичні основи майже всіх розладів NBIA [24]. Розвиток сучасних генетичних досліджень сприяв неймовірному прогресу в наукову діагностику хвороб. Од-

нак у доступних літературних джерелах ми не знайшли згадки про поєднання двох спадкових захворювань в однієї дитини — ГА та NBIA. Тому актуальною, на нашу думку, для медичної спільноти є інформація про можливість поєднання цих двох дуже складних спадкових захворювань, підтверджених молекулярно-генетичних досліджень (МГД), ГА середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором із виявленням великої делеції екзонів 23–26 у гені, та NBIA, аутосомно-рецесивним типом успадкування з наявністю патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані, асоційованою з нейродегенерацією, пов'язаною з протеїном мітохондріальної мембрани (Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration — MPAN) [9,24,27,34,35,39].

Мета дослідження — описати клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика, — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани.

Клінічний випадок

У хлопчика, 2012 р.н., від народження були часті прояви геморагічного синдрому у вигляді посттравматичних гематом різної локалізації. Діагноз ГА, форма середньої тяжкості (рівень фактора коагуляції (F) VIII (FVIII) 2,0%), встановлено у травні 2018 року, у віці 5 років 9 міс. Відтоді хлопчик перебував на диспансерному спостереженні в дитячого гематолога КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» та отримував препарати концентрату FVIII внутрішньовенно з метою заміщення на вимогу після травмувань. Анамнез життя: хлопчик від I доношеної вагітності, яка перебігала на тлі токсикозу та загрози викидня, народжений у терміні гестації 40 тиж-



Рис. 1. Стопа Фрідрейха (а), еквінус стоп (б), позитивний симптом Бабінського (в); складно утримувати рівновагу тіла без опори, часткова атрофія м'язів нижніх кінцівок (г)

нів із масою тіла 2450 г. Сімейний анамнез не обтяжений. Між старшими поколіннями батьків немає родичів, хворих на ГА та неврологічні захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Із весни 2021 року після перенесеного COVID-19 хлопчик почав скаржитися на відчуття затерпlosti обох ніг і ходити на пальцях, швидко втомлюватися. Консультований неврологом: виявлено стопу Фрідрейха, еквінус стоп, позитивний симптом Бабінського (рис. 1 а-г), сухожилкові рефлексів виражені, тест на вставання — позитивний.

Рекомендовано додаткові обстеження: МРТ головного мозку, консультацію генетика, офтальмолога. Консультація офтальмолога: Vis OD/OS=0,1/0,2; в окулярах — Vis OD/OS=0,4/0,5; носить окуляри — 1,25/-1,0 діоп-

трій = 57 мм. Рухи очного яблука: в повному об'ємі, неболючі. Кон'юнктива обох очей: без патології. Рогівка прозора, сферична, гладка, блискуча. Очне дно: диски зорових нервів блідуваті, межі чіткі, судини звичайного калібру. Діагноз — «Атрофія зорових нервів; часткова дисплазія обох очей; міопія обох очей слабого ступеня; порушення акомодациї». У результатах МРТ головного мозку без контрастного підсилення: помірно симетричне зниження інтенсивності сигналу в T1 режимі та локально в T2 режимі блідих куль (*globus pallidus*). Висновок: білатеральне симетричне ураження блідих куль, імовірно, як наслідок дисметаболических розладів (рис. 2а, 2б, 3а, 3б).

Консультація генетика: рекомендовано МГД для виключення нейродегенеративних захворювань. МГД виконано в лабораторії «INVITAE», США. Аналіз послідовності та тестування делеції/дуплікації 1386 генів, перелічених у розділі аналізованих генів: патоген-

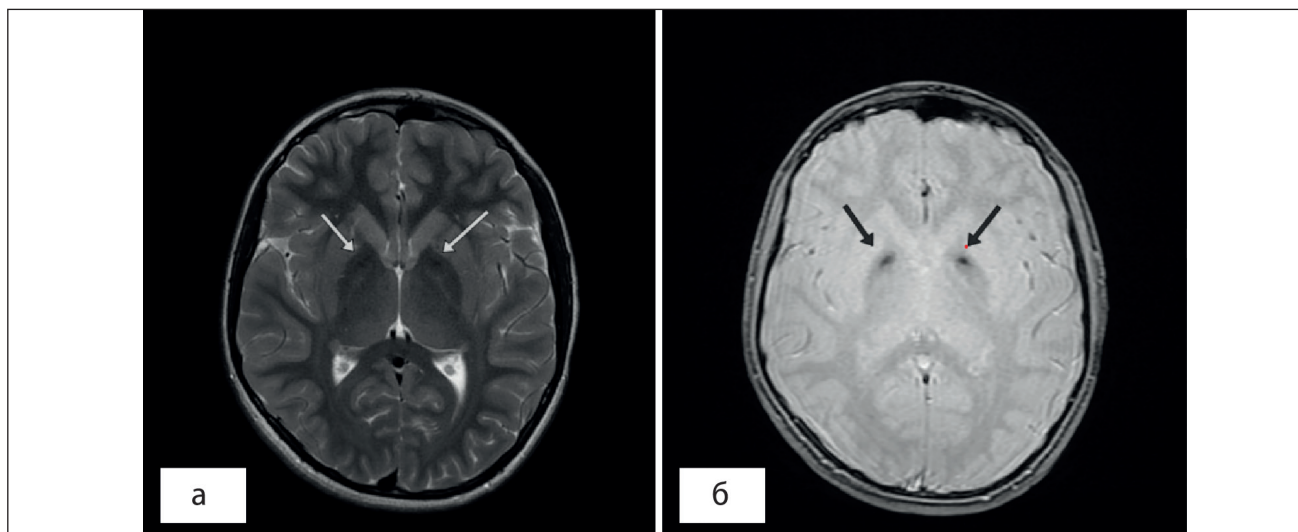


Рис. 2. На серії аксіальних зрізів у режимах T2 (а) та T2* (б) на рівні базальних гангліїв білатерально в проекції передньо-медіальних відділів бліді кулі прослідковуються симетричні дрібні чітко контуровані ділянки гіпоінтенсивного МР-сигналу (розміром до 5-6 мм), що за сукупністю МР-ознак вірогідно відповідають локальним фокусам патологічного депонування заліза

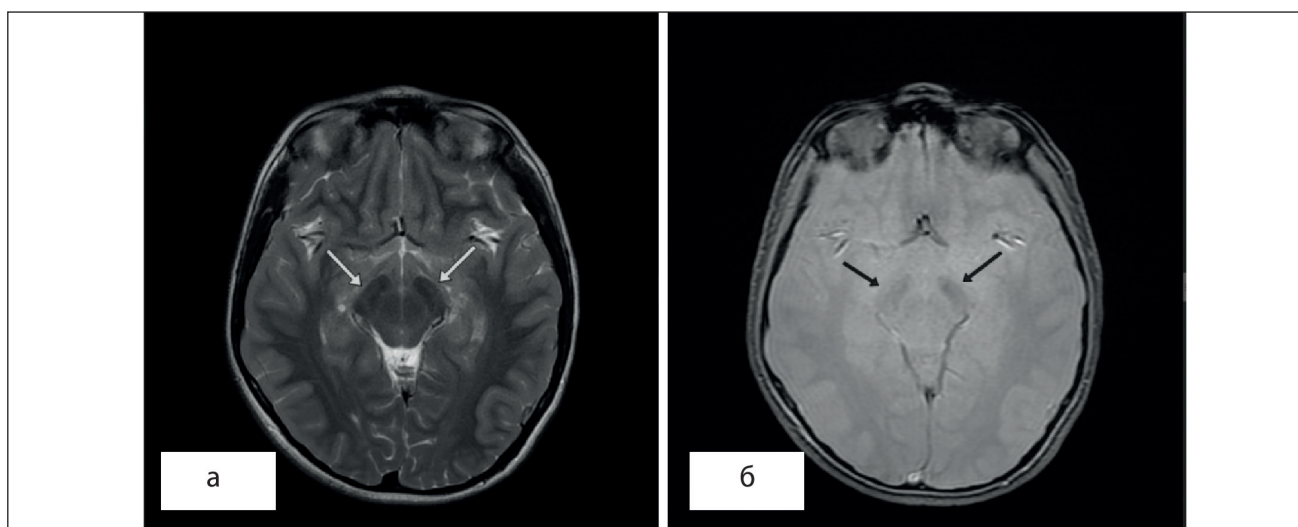


Рис. 3. На серії аксіальних зрізів у режимах T2 (а) та T2* (б) у проекції стовбура головного мозку звертає на себе увагу відносно симетричне зниження інтенсивності МР-сигналу чорної речовини (*substantia nigra*), імовірно, як результат патологічного депонування заліза

на мутація гена *C19orf12*, варіант *c.204_214del* (*p.Gly69Argfs*10*) у гомозиготному стані. Верифіковано NBIA, аутомно-рецесивний тип успадкування, що асоціюється з MPAN). Також встановлено носійство аутомно-рецесивних нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із *SURF1* — патогенний варіант, *c.845_846del* (*p.Ser282Cysfs*9*), ідентифікований у гені *SURF1*. Ген *SURF1* асоціюється з аутомно-рецесивним синдромом Лея через дефіцит мітохондріального комплексу IV і хворобою Шарко—Марі—Тута, тип 4К (СМТ4К) [13]. За результатами біохімічного аналізу крові на обмін Fe у сироватці крові виявлено знижене значення феритину — 6,48 нг/мл (норма (н) — 22–93,0), рівень сироваткового Fe — 5,93 ммоль/л (н — 5,0–20,0), високу віль-

ну Fe-зв'язувальну функцію — 78,9 ммоль/л (н — 22,3–61,7), трансферин — 3,7 нг/мл (н — 3,0–17,0).

У серпні 2021 року проведено в *Universitäts Klinikum Bonn* скринінговий молекулярно-генетичний аналіз гена *FVIII* та повне секвенування гена *FVIII* (екзони та екзон/інтрон), за результатами якого не встановлено жодних точкових мутацій, невеликих делецій/вставок або дуплікацій, також не виявлено мутації в місці сплайсингу. Аналіз великої делеції за допомогою MLPA-тесту виявив велику делецію екзонів 23–26 у гені *FVIII*, гемізіготний патогенний варіант ідентифікований у гені *FVIII*.

У червні 2022 року в дитини виникла ниркова кровотеча, призначено внутрішньовенно *FVIII* 2000 МО/добу (з розрахунку

55 МО/кг/добу) упродовж 5 діб. Однак утримувалася макрогематурія, тому дитині призначено препарат обхідної дії — активований рекомбінантний фактор коагуляції FVII внутрішньовенно — 5 мг/добу. Незначне поліпшення стану, однак утримувалася мікрогематурія, у коагулограмі значно подовжений активований частковий тромбoplastиновий час — до 73,2 с. Виконано дослідження на наявність інгібіторних АТ до FVIII. Виявлено високий титр інгібіторних АТ — 973,0 одиниць Бетезда (БО). 3 липня 2022 року хлопчику призначено терапію препаратом Еміцизумаб — 120 мг підшкірно (3 мг/кг), перші 4 введення щотижня, у подальшому — 1 раз на 2 тижні. Таке лікування триває надалі систематично та є ефективним. У серпні 2022 року (вік 10 років) відмічено наростаючі парестезії обох ніг, порушення ходьби, атаксичну ходу, труднощі координації, атрофію м'язів обох ніг, прогресивне погіршення зору та швидку втомлюваність при збереженні інтелекту та нормального психічного розвитку. Отже, у дитини виявлено два тяжкі генетичні захворювання — ГА, ускладнену інгібіторними АТ з високим титром, NBIA, що асоціюється з MPAN.

Обговорення

Гемофілія А — це X-зчеплений рецесивний розлад, викликаний дефіцитом FVIII згортання плазми, може бути успадкованим або виникнути внаслідок спонтанної мутації [2,5,12,23,32,36,41,46,60]. Коагулопатія спричиняється різними мутаціями в гені FVIII. У 30% пацієнтів не вдається виявити сімейного анамнезу патології, тобто спостерігаються спорадичні випадки захворювання на гемофілію (нові мутації генів) [3,41]. Схожа ситуація і з описаним нами хворим. У сімейному анамнезі немає родичів, хворих на ГА. Наш пацієнт є першим хворим на ГА у родині. Це одне з найпоширеніших серед рідкісних захворювань у світі з частотою 1 із 5000–10000 новонароджених осіб чоловічої статі [2,12]. Хвороба уражує переважно чоловіків, оскільки захворювання розвивається внаслідок мутації одного з генів, розташованого на X-хромосомі. Жінки є носіями дефектної алелі гена без проявів захворювання, але можуть передавати мутацію нащадкам. Відсутність або зниження FVIII призводить до зниження нормального гемостазу і проявляється спонтанними або індукованими кровотечами залежно від тяжкості хвороби [41]. Доведено, що ця спадкова коагулопатія має певні

молекулярно-генетичні особливості. Ген FVIII картується в дистальній смугі X-хромосоми (Xq28, chrX: 154 064 070 — 154 250 998, UCSC браузер генома hg19) на мінусовій нитці. Це досить великий ген, який охоплює 186 кб і кодує мРНК приблизно 9 кб та складається з 26 екзонів, які відрізняються розміром від 69 bp (екзон 5) до 3106 bp (екзон 14, кодування великого домену В). Інтрони є також різними за розміром, охоплюючи відстань між 200 bp і 32,5 кб, із них 6 більші за 14 кб (інтрони 1, 6, 13, 14, 22 і 25). Найбільший інтрон 22 є особливо цікавим, оскільки він містить острівця CpG, який діє як двоспрямований регулятор для двох додаткових генів, вкладених у ген FVIII-FVIII, але і FVIII b [3,32]. Хоча транскрипти обох генів виявлені в багатьох зразках, функція цих двох генів все ще недостатньо вивчена. Інгібітори зазвичай розвиваються у 40% хворих на ГА [5,54] і вважаються найсерйознішим ускладненням хвороби, пов'язаним із лікуванням, через вплив на частоту кровотеч, смертність, якість життя і вартість лікування [43,64]. Наявність інгібіторних АТ обтяжує клінічний перебіг гемофілії, кровотечі набувають неконтрольованого характеру, а замісна терапія фактором VIII/IX коагуляції крові людини (плазмовий) або фактором VIII коагуляції крові (рекомбінантний) є малоефективною. Відсутність і нейтралізація інгібіторів є важливою умовою для забезпечення ефективного лікування кровотеч або хірургічного втручання, а також для потенційних майбутніх варіантів лікування, таких як генна терапія [5,58]. Виявлено декілька факторів ризику розвитку інгібіторних АТ, пов'язаних із лікуванням, наприклад, тяжкість ГА, наявність інгібіторів у сімейному анамнезі, етнічна приналежність, тип мутації FVIII, поліморфізм генів імунної відповіді, інтенсивність лікування і тип продукту [19,50,54]. Якщо в деяких публікаціях повідомляється про підвищений ризик виникнення інгібіторів, пов'язаний із застосуванням рекомбінантного (r) FVIII порівняно з концентратами FVIII, отриманими з плазми (pd) [6,19,45], то інші вчені зазначають про відсутність різниці в ризику їхньої появи щодо типу медикаменту [15,21,22]. Після підозри на розвиток інгібітора необхідно провести специфічний тест Бетезда або його модифікацію, тест Неймегена, який визначає активність інгібіторів, виявлених у плазмі крові, та виражається в одиницях Бетезда (БО/мл) або титрі Бетезда. За 1 одиницю інгібітора (БО)

приймають таку кількість інгібітора, яка інактивує 50% доданого FVIII або FIX в 1 мл плазми крові. При інгібіторній формі гемофілії (ІФГ) залежно від титру інгібітора виокремлюють осіб із низьким титром / низькореагуючим (<5 БО/мл) і високим титром / високореагуючим інгібітором (≥5 БО/мл). Найменша частота інгібіторів при тяжкій ГА виявляється в пацієнтів із місенс-мутаціями та невеликими делеціями/інсерціями. Субаналіз показує, що спонтанні мутації та невеликі делеції/інсерції, пов'язані зі значно вищим ризиком утворення інгібіторних АТ, ніж аналогічні мутації, що виникають у важкому ланцюзі (27% проти 14%). Типи мутацій також мають вищу частоту інгібіторів, коли виникають в екзонах 23–26, де є другий транскрипт FVIII, порівняно з аналогічними мутаціями в екзонах 1–22 (28% проти 17%) [32,52]. Наявність патогенного варіанта — великої делеції екзонів 23–26 у гені FVIII описана в базі даних мутацій FVIII та є причиною тяжкої ГА. Велика делеція спостерігається приблизно в 5% пацієнтів із тяжкою формою ГА та пов'язана з надзвичайно високим ризиком розвитку інгібіторів під час лікування [3,6,15,18]. При тяжкій гемофілії АiВ мутації, які призводять до відсутності або скорочення білка FVIII/FIX, пов'язані з ризиком утворення інгібітора на 20–80%. При ГА легкого та середнього ступеня тяжкості місенс-мутації є основним типом мутації з поширеністю інгібітора 5%. У частини пацієнтів (насамперед із тяжкою формою ГА) постійне введення факторів з'єднання крові спричиняє імунну реакцію: АТ хворого атакують фактори згортання. Цей стан класифікують як ІФГ, що потребує або частішого введення препаратів замісної терапії, або застосування іншого класу лікарських засобів — обхідних агентів. У деяких випадках для подолання резистентності при ІФГ здійснюють індукцію імунної толерантності [15,58,60]. Слід зазначити, що в описаному нами випадку діагностована спорадична ГА середнього ступеня тяжкості (рівень FVIII — 2,0%), ускладнена інгібіторними АТ у високому титрі 973,0 БО. Пацієнт отримувал попередньо препарати FVIII тільки на вимогу. Тому можна стверджувати, що в нашого хворого вироблення інгібіторних АТ до FVIII є генетично детермінованим феноменом, що підтверджено МГД. У дитини за допомогою MLPA-тесту виявлено велику делецію екзонів 23–26 у гені FVIII, гемізиготний патогенний варіант ідентифікований у гені FVIII.

На сьогодні гемофілію неможливо вилікувати, але за допомогою своєчасної діагностики та відповідної терапії можна підтримувати життя пацієнта на належному рівні. За останні п'ять років досягнуто безпрецедентного прогресу не лише в розробленні нових терапевтичних засобів для лікування гемофілії, але й досягти суттєвих змін парадигми в багатьох принципах, які регулюють планування та концепцію лікування цієї коагулопатії. Прогрес у технологіях генетичних аналізів та їхня доступність зумовлюють можливість ширше застосовувати їх у діагностиці пацієнтів та членів їхніх родин. Поява нових концентратів факторів коагуляції з подовженим періодом напіввиведення та введення їх із профілактичною метою пацієнтам із тяжкою формою ГА поліпшує якість життя, запобігає інвалідизації та зменшує тривалість їхнього перебування в лікарні [15,41].

На сьогодні для лікування гемофілії в дітей, ускладненої інгібітором, використовують високі дози фактора VIII коагуляції крові людини (плазмований), високі дози фактора VIII коагуляції крові (рекомбінантний); високі дози фактора IX коагуляції крові людини (плазмований); антиінгібіторний коагулянтний комплекс (аРРС); фактор згортання крові VII (rFVIIa). Факультативно застосовують антифібринолітичні засоби і плазмаферез як ад'ювантну терапію. Лікування епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, має бути диференційованим, тобто залежить від тяжкості клінічних проявів хвороби, рівня титру АТ до фактора VIII/IX та імунної відповіді хворого (слабореагуючі, сильнореагуючі). Стратегія спеціалізованої терапевтичної тактики щодо дітей, хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, полягає в умінні її застосувати в разі виникнення гострої кровотечі, а також використовувати усі можливі методи ерадикації інгібітора [5,41].

У лікуванні хворих з інгібіторною ГА великих успіхів досягнуто останніми роками завдяки введенню Еміцизумабу — рекомбінантного, гуманізованого, біспецифічного моноклонального АТ, яке відновлює функцію відсутнього активованого FVIII шляхом з'єднання FIXа та FX для полегшення ефективного гемостазу. Препарат для підшкірного введення схвалений у багатьох країнах для рутинної профілактики епізодів кровотечі в пацієнтів із ГА з інгібіторами FVIII або без них, також запобігає або суттєво зменшує тривалість кровотечі в дітей,

хворих на ГА, з інгібіторами або без них. Еміцизумаб асоціюється зі сприятливим впливом на пов'язану зі здоров'ям якість життя та стан здоров'я і загалом добре переноситься. Завдяки зручному способу введення та різноманітним схемам дозування (підтримувальна доза — кожні 1, 2 або 4 тижні) він є ефективною альтернативою звичайним замінникам FVIII, яка зазвичай добре переноситься [2,5,12,46,51,56]. Наш пацієнт також отримує цей медикамент, лікування яким не дає ускладнень і має позитивний клінічний ефект.

Крововилив у ЦНС є найтяжчим ускладненням, яке уражує хворих на ГА. Спинномозковий епідуральний простір є найбільш незвичайним і клінічно складним місцем крововиливу в ЦНС. Такі пацієнти часто мають приховані неврологічні ознаки та симптоми, що може бути причиною затримки діагностики та лікування [63]. В описаному випадку ГА з приводу прогресування неврологічної симптоматики проводили диференціацію між можливими наслідками перенесеного COVID-19, геморагічними ускладненнями у ЦНС та іншим супутнім неврологічним розладом. Саме завдяки злагодженій мультидисциплінарній роботі та розширеному спектрові обстежень, таких як неврологічне, офтальмологічне обстеження, МРТ головного мозку, консультація генетика, МГД з виявленням патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані з аутосомно-рецесивним типом успадкування, діагностовано NBIA, форму MPAN.

NBIA — це нейродегенеративний розлад, що характеризується прогресуючою спастичною параплегією, паркінсонізмом, який не реагує на лікування леводопою (L-DOPA) [34], і психіатричними або поведінковими симптомами. Можуть спостерігатися інші неврологічні ознаки, у тому числі атрофія зорового нерва, аномалії руху очей, дистонія, дисфагія, дизартрія та нейропатія моторних аксонів [8,17,24,27,28,30,35,38].

На сьогодні ідентифіковані 15 окремих моногенетичних хвороб. Чотири найпоширеніші з них форми: нейродегенерація, пов'язана з пантотенаткіназою (pantothenate kinase-associated neurodegeneration — PKAN), нейродегенерація, пов'язана з фосфоліпазою A2 групи VI (phospholipase A2 group VI — PLA2G6) (associated neurodegeneration — PLAN), нейродегенерація, пов'язана з бета-пропелерним білком (beta-propeller protein-associated neurodegeneration — BPAN) і MPAN [31].

Розлади NBIA можуть свідчити про аутосомно-рецесивне [27,29], аутосомно-домінантне [24,47] або X-зчеплений тип успадкування [53]. Вони вважаються надзвичайно рідкісними із сумарною поширеністю 1–9 на 1000000 [53]. Є ідентифікованими два патогенні варіанти, c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) (гомозиготні) [9,24,27,34,37] або складні гетерозиготні мутації в гені C19orf12 [8,27,29]. Ген C19orf12 асоціюється з аутосомно-домінантною та рецесивною MPAN [59]. Крім того, ген C19orf12 має попередні докази кореляції з аутосомно-рецесивною спадковою спастичною параплегією 43 (SPG43) [17]. Біологічні родичі дитини мають шанс бути носіями аутосомно-рецесивної MPAN або належати до групи ризику. Слід розглянути можливість проведення клінічних досліджень відповідно. Імовірність народження дитини з аутосомно-рецесивною MPAN залежить від носійства партнера.

Перші клінічні прояви хвороби зазвичай спостерігаються в осіб віком до 20 років. Середній вік початку — 9,2 року (діапазон — 4–20), але більшість з'являється до 11 років незалежно від статі [27,62]. Також повідомляється про пізніший дебют NBIA [9]. Симптоми хвороби різноманітні, але зазвичай починаються з проблеми ходьби (дизартрія) та мовлення. З прогресуванням хвороби виникають мимовільні рухи (екстрапірамідні розлади), у тому числі аномальне напруження м'язів (дистонія), що настає з часом і призводить до слабкості, спастики та скутості кінцівок, можливе мимовільне тремтіння (паркінсонізм). У пацієнтів виникають труднощі з ковтанням (дисфагія) [62]. Можливі когнітивні порушення або затримка розвитку [8]. Найпоширенішими симптомами є утруднення ходьби або мовлення, розвиток екстрапірамідних ознак, оромандибулярна і генералізована дистонія, паркінсонізм. Дистонія впливає на м'язи ротової порожнини та горла, що може спричинити погану артикуляцію та невиразне мовлення (дизартрія), а також утруднене ковтання (дисфагія). Прогресування дистонії в цих м'язах може призводити до втрати мовлення, а також до неконтрольованого прикушування язика. У більшості осіб можливе прогресуюче ураження кортикоспинального тракту зі спастичністю, гіперрефлексією та розгинально-підшовними реакціями. Більшість хворих зберігають здатність ходити, але частина не можуть самостійно пересуватися та потребують інвалідного візка. У 44% розвивається

моторна аксональна нейропатія [27]. Атрофія зорового/их нерва/вів діагностується в діапазоні 74–100% хворих [27,29,35]. У 25% пацієнтів спостерігаються психіатричні ознаки, такі як імпульсивна або компульсивна поведінка, депресія та емоційна лабільність [27,37]. М.В. Hartig та співавт. (2011) не зазначають про судому в жодного пацієнта з NBIA [27]. У деяких осіб спостерігається нетримання сечі [35,47] і калу [47], гіпомімія, гіпофонія [24]. Можливий спастичний гіпертонус нижніх кінцівок, пов'язаний із дистонічними положеннями стоп, що посилюються під час руху, гіперрефлексія надколінка та двобічний симптом Бабінського [47]. Патогномонічними змінами на МРТ головного мозку є T2-зважена гіпоінтенсивність у частині базальних гангліїв – у блідій кулі та чорній субстанції (*substantia nigra*) [34,39,65]. Розподіл надлишкового накопичення Fe при розладах NBIA фіксується (у порядку зменшення) бліда куля, червоне ядро, путамен, чорна субстанція та хвостате ядро [1].

У поодиноких хворих описується можливість виникнення атрофії мозочка [35]. Однак є повідомлення, що зміни на МРТ головного мозку можуть виникати не відразу або одночасно з появою неврологічного дефіциту, а навіть за декілька років [35].

У нашого хворого з NBIA проявлялася стопою Фрідрейха, еквінусом стоп, позитивним симптомом Бабінського (рис. 1а-г), вираженими сухожилковими рефlekсами, атрофією зорових нервів; частковою дисплазією обох очей; міопією обох очей, порушенням акомодатції, наростаючими прогресивно парестезіями в обох ногах, порушенням ходьби, атаксичною ходою, труднощами координації, атрофією м'язів обох ніг, погіршенням зору, швидкою втомлюваністю при збереженому інтелекті та нормальному психічному розвитку. На МРТ головного мозку – помірне білатеральне симетричне ураження блідих куль (рис. 2а, 2б, 3а, 3б).

В описаного пацієнта також ідентифікований патогенний варіант, с.845_846del (р.Ser282Cysfs*9) у гені SURF1. Ген SURF1 асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом Лея через дефіцит мітохондріального комплексу IV та хворобою Шарко–Марі–Тута, тип 4К (СМТ4К) [55]. Дитина є носієм аутосомно-рецесивних захворювань, пов'язаних із SURF1. Однак статус носія впливає на репродуктивний ризик у подальших поколіннях. Синдром Лея є прогресуючим нейродегенеративним розла-

дом, який зазвичай проявляється в дитинстві такими ознаками, як гіпотонія, затримка розвитку, гіперлактатемія, глобальна затримка розвитку, атаксія, тремор, косоокість, судоми та легка дисморфія рис обличчя [4,55]. Рентгенологічні знахідки зазвичай включають симетричні двобічні некротичні ураження в стовбурі мозку та базальних гангліях [38]. У більшості хворих виникають гострі ацидотичні кризи або інсультоподібні епізоди, які часто закінчуються летально [38]. СМТ4К – це тяжка нейропатія, яка починається в дитинстві з такими ознаками, як ністагм, втрата слуху, кіфосколіоз і аномалії МРТ головного мозку, у тому числі путамінальні та періакведуктальні ураження [13]. Біологічні родичі мають шанс бути носіями аутосомно-рецесивних станів, пов'язаних із SURF1, або належати до групи ризику. Імовірність народження дитини з аутосомно-рецесивними захворюваннями, пов'язаними з SURF1, залежить від стану носійства партнера.

Прогресування хвороби може бути швидким або повільним із тривалими періодами стабільності. Симптоми можуть сильно відрізнятися в кожному конкретному випадку. Фактори, що впливають на тяжкість захворювання і швидкість прогресування, досі не відомі.

Лікування NBIA спрямоване на конкретні симптоми, які виникають у кожній людині. Дослідження зосереджені на кращому розумінні основних причин NBIA, що з часом може потребувати більш комплексного лікування. Для лікування може знадобитися скоординована робота групи спеціалістів. Команда лікарів, з якими може працювати родина, включає педіатра або терапевта, невролога, пульмонолога, офтальмолога, ортопеда, гастроентеролога та клінічного генетика. Мультидисциплінарний підхід до підтримуючої терапії може передбачати фізіотерапію, фізичні вправи, ерготерапію та логопедію.

З метою поліпшення клінічної допомоги, координації дослідницької діяльності та підвищення обізнаності щодо ультраорфанної нейродегенерації NBIA, група клініцистів і дослідників NBIA, галузевих партнерів і адвокатів пацієнтів із шести європейських країн, Канади та США об'єдналися у 2010 р. для створення спільної ініціативи TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration – лікування нейродегенерації, пов'язаної з Fe в дитячому віці) [33]. Такі медичні кооперативні групи з аналізом та підсумками діагностики, лікуван-

ня та прогнозу перебігу NBIA мають важливе значення для подальшого розвитку терапевтичного прогресування при цій нозології. Їхні члени підсумовують і надають такі рекомендації щодо терапії осіб із NBIA. Для полегшення дистонії рекомендується баклофен. Цей препарат спочатку приймається перорально. Для автоматичного введення регулярних доз у спинномозкову рідину використовується баклофеновий насос. Антихолінергічний засіб тригексифенідил є другим препаратом, який можна приймати окремо або в комбінації з баклофеном. Леводопа/карбідопа (Sinemet) була корисною для деяких пацієнтів з ідіопатичним NBIA, але неефективною для пацієнтів з РКАН. Для розслаблення м'язів у лікування включають бензодіазепіни, такі як діазепам і лоразепам. Особи із судомою застосовують із позитивним ефектом протисудомні препарати. Крім того, зазвичай рекомендуються стандартні підходи до лікування болю, якщо немає ідентифікованого лікування основної причини болю. Багато хворих із NBIA мають також закріп через зниження активності, дієти і/або побічні ефекти ліків. Безрецептурні добавки з клітковиною та засоби, що пом'якшують випорожнення, часто можуть полегшити дискомфорт. Ін'єкція ботулінічного токсину (ботоксу) у м'язи, уражені дистонією, також може забезпечити полегшення протягом кількох місяців. Тимчасова слабкість м'язів, які мають мимовільні скорочення, спричиняє біль, скручування, неправильну поставу або зміни голосу чи мовлення. Оскільки кожний уражений м'яз повинен бути ін'єкційним, це найбільш практично, якщо в людини дистонія значно впливає на певну ділянку тіла, наприклад руку чи щелепу. Одним із методів лікування дистонії є глибока стимуляція головного мозку. Процедура виконується шляхом імплантації в мозок електродів за допомогою програмованого пристрою (нейростимулятора) під шкіру грудей або живота. Нейростимулятор надсилає імпульси до цільових ділянок мозку, змінюючи патологічні патерни активності в базальних гангліях, які змушують м'язи рухатися болісними способами. Така стимуляція головного мозку випробувана на кількох особах з NBIA із хорошими результатами, хоча ще не зрозуміло, чи будуть вони довготривалими [33].

А. Drescourt та співавт. (2018) дійшли висновку, що NBIA виникає внаслідок дефектної ендосомальної рециркуляції та має розглядатися як порушення клітинного транспортування незалежно

від вихідного генетичного дефекту [10]. Відомі дві форми NBIA — ацерулоплазмінемія та нейроферитинопатія — спричинені мутаціями в генах, які безпосередньо беруть участь у гомеостазі Fe. Підвищення клітинного Fe в головному мозку описане не лише при розладах NBIA, але також при звичайному старінні та при багатьох нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Паркінсона і деменція Альцгеймера [65,66]. Однак походження та роль відкладень Fe при NBIA та інших залишаються неповністю зрозумілими. Важливе питання залишається без відповіді: чи є Fe лише епіфеноменом патогенезу захворювання, чи воно також прискорює загибель нейронів [11]. Хоча не існує методів лікування для уповільнення прогресування будь-якого з розладів NBIA, є деякі препарати, що дають змогу лікувати симптоми, які можуть відрізнитися залежно від захворювання. У будь-якому разі відкладення Fe в головному мозку є важливою мішенню для потенційної терапії, що модифікує захворювання, із використанням хелаторів Fe. Хелатори Fe — це речовини з високою спорідненістю до Fe, спрямовані на зв'язування та видалення металу з різних тканин, щоб запобігти або протидіяти його накопиченню. Для успішного видалення Fe з головного мозку речовина повинна бути здатною долати гематоенцефалічний бар'єр і зв'язувати відкладення Fe з базальних гангліїв, не спричиняючи виснаження Fe в інших ділянках головного мозку або екстранейтральних тканинах. Саме такий терапевтичний підхід дуже важливий в описаному нами випадку, оскільки при обстеженні обміну Fe в сироватці крові виявлені ознаки латентного дефіциту Fe в організмі (знижене значення феритину, висока вільна Fe-зв'язуюча функція). Доступні декілька хелаторів Fe, три основні з яких — деферипрон, деферазирокс і десферіоксамін (також відомий як дефероксамін). Ці медикаменти відрізняються за своїми хімічними властивостями, фармакокінетикою та фармакодинамікою [7]. З них деферипрон і деферазирокс застосовуються внутрішньо. Деферазирокс не показав достатнього зниження відкладень Fe в головному мозку, можливо, через неефективне проходження гематоенцефалічного бар'єру [14], тоді як деферипрон, завдяки низькій молекулярній масі, сприятливому коефіцієнтові розподілу, може успішно долати гематоенцефалічний бар'єр і досягати відкладень Fe в головному мозку [16,25]. Третій хелатор, десферіоксамін, має неоптимальну фармакокінетику при пероральному застосуванні, тому його необхідно вводити підшкірно або внутрішньовенно [7,26]. Це

призводить до підвищення токсичності та зниження комплаєнсу пацієнтів. Отже, із трьох згаданих речовин деферипрон є найефективнішим у лікуванні синдромів NBIA. У багатьох випадках при застосуванні хелаторної терапії спостерігається розбіжність між радіологічним поліпшенням (тобто зменшенням відкладень Fe на МРТ) і відсутністю клінічної користі [31]. V. Iankova та співавт. (2021) вважають, що негативними прогностичними факторами для результатів хелаторного лікування Fe можуть бути ранній вік і прогресуючі неврологічні аномалії на початок терапії. На думку вчених, пацієнти з пізнім початком хвороби зазвичай показують кращі відповіді. Незважаючи на часту відсутність клінічного поліпшення, у пацієнтів з NBIA, які отримують деферипрон, спостерігаються сповільнення прогресування та стабілізація клінічного стану. Однією з причин цієї невідповідності може бути те, що в більшості пацієнтів ураження нейронів надто розвинене і непоправне [31].

Оскільки діагностована NBIA/MPAN у нашого хворого є вкрай рідкісною, та й в Україні відсутня професійна організація з надання допомоги хворим на NBIA, враховуючи брак досвіду лікування такої нозології, ми звернулися по фахову допомогу до NBIA Disorders Association [34] щодо індивідуального підбору терапії для вказаного пацієнта.

Висновки

Поєднання NBIA та ГА середньої тяжкості, ускладненої інгібітором із високим титром

АТ, описано вперше. NBIA є ультраорфанною нозологією, яка має певні молекулярно-генетичні особливості, клінічний неврологічний поліморфізм і патогномонічні зміни на МРТ головного мозку в блідій кулі та чорній субстанції. Унікальність і різноманітність клінічних та патологічних особливостей NBIA є проблемою для клініцистів. Якщо в дитини спонтанно або при незначній травмі утворюються синці, гематоми або виникає кровотеча, їй необхідно насамперед зробити основний тест на згортання крові та спрямувати на консультацію до гематолога, аби не пропустити коагулопатію. Якщо ж у пацієнта з гемофілією є прояви геморагічного синдрому, слід якнайшвидше ввести відповідний концентрат фактора згортання крові. У разі наявності безконтрольних кровотеч та за відсутності відповіді на введення звичайної дози концентратів факторів згортання крові слід запідозрити можливість ІФГ. Після підозри на розвиток інгібітора потрібно провести специфічний тест Бетезда. Наше повідомлення підтверджує, що застосування МГД відіграє вирішальну роль у верифікації захворювання, визначенні його виду та можливих ускладнень. Сподіваємося, що опис широкого спектра патологічних проявів, згаданих у нашому повідомленні, допоможе практикуючим клініцистам у діагностиці ГА та NBIA на ранніх стадіях захворювання і дасть змогу ефективно надавати фахову медичну допомогу пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Sullivan EV, Adalsteinsson E. (2012). MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage*. 59: 2625–2635. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077.
2. Blair HA. (2019). Efficacy of emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 79 (15): 1697–1707. doi: 10.1007/s40265-019-01200-2.
3. Boekhorst J, Lari GR, D'Oiron R, Costa JM, Nováková IRO, Ala FA, Lavergne JM, VAN Heerde WL. (2008). Factor VIII genotype and inhibitor development in patients with haemophilia A: highest risk in patients with splice site mutations. *Haemophilia*. 14 (4): 729–735. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01694.x.
4. Böhm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, Pronicki M, Piekutowska-Abramczuk D, Sykut-Cegielska J et al. (2006). Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency. *Pediatr Res*. 59 (1): 21–26. doi: 10.1203/01.pdr.0000190572.68191.13.
5. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner Ri, Nolan B, Bátorová A, Haya S, Young G; Future of Immunotolerance Treatment Group. (2019). The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 25 (4): 676–684. doi: 10.1111/hae.13762.
6. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D et al; Paediatric Working Party of UKHCDO. (2007). Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 13 (2): 149–155. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01418.x.
7. Cohen AR. (2006). New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 42–47. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.42.
8. Deschauer M, Gaul C, Behrmann C, Prokisch H, Zierz S, Haack TB. (2012). C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol*. 259: 2434–2439. doi: 10.1007/s00415-012-6521-7.
9. Dogu O, Krebs CE, Kaleagasi H, Demirtas Z, Oksuz N, Walker RH, Paisan-Ruiz C. (2013). Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Clin Genet*. 84: 350–355. doi: 10.1111/cge.12079.
10. Drecourt A, Babdor J, Dussiot M, Petit F, Goudin N, Garfa-Traore M, Habarou F et al. (2018). Impaired transferrin receptor palmitoylation and recycling in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am. J. Hum. Genet*. 102: 266–277. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.003.
11. Dusek J, Schneider SA, Aaseth J. (2016). Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol*. 38: 81–92. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.010.
12. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. (2020). Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 26 (1): 41–46. doi: 10.1111/hae.13877.

13. Echaniz-Laguna A, Ghezzi D, Chassagne M, Mayençon M, Padet S, Melchionda L, Rouvet I et al. (2013). SURF1 deficiency causes demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 81 (17): 1523–1530. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a518.
14. Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E, Gasser BI, Bosch S, Bakry R et al. (2010). Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol*. 53: 1101–1107. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.039.
15. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F et al; EUHASS participants. (2015). Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 113 (5): 968–975. doi: 10.1160/TH14-10-0826.
16. Fredenburg AM, Sethi RK, Allen DD, Yokel RA. (1996). The pharmacokinetics and blood-brain barrier permeation of the chelators 1,2 dimethyl-, 1,2 diethyl-, and 1-[ethan-1'ol]-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one in the rat. *Toxicology*. 108: 191–199. doi: 10.1016/0300-483x(95)03301-u.
17. Giannoccaro MP, Matteo E, Bartiromo F, Tonon C, Santorelli FM, Liguori R, Rizzo G. (2022). Multiple sclerosis in patients with hereditary spastic paraplegia: a case report and systematic review. *Neurol Sci*. 43 (9): 5501–5511. doi: 10.1007/s10072-022-06145-1.
18. Goodeve AC, Williams I, Bray GL, Peake IR. (2000). Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombine). *Recombinant PUP Study Group. Thromb Haemost*. 83 (6): 844–848. PMID: 10896236.
19. Goudemand J, Laurian Y, Calvez T. (2006). Risk of inhibitors in haemophilia and the type of factor replacement. *Curr Opin Hematol*. 13 (5): 316–322. doi: 10.1097/01.moh.0000239702.40297.ec.
20. Goudemand J, Peyvandi F, Lacroix-Desmazes S. (2016). Key insights to understand the immunogenicity of FVIII products. *Thromb Haemost*. 116 (1): S2–S9. doi: 10.1160/TH16-01-0048.
21. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. (2007). Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 109 (11): 4693–4697. doi: 10.1182/blood-2006-11-056317.
22. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al; PedNet and RODIN Study Group. (2013). Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 368 (3): 231–239. doi: 10.1056/NEJMoa1208024.
23. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. (2011). Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia*. 17 (2): 275–281. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02420.x.
24. Gregory A, Lotia M, Jeong SY, Fox R, Zhen D, Sanford L, Hamada J, Jahic A, Beetz C, Freed A, Kurian MA, Cullup T et al. (2019). Autosomal dominant mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Molec Genet Genomic Med*. 7: e00736. Note: Electronic Article. doi: 10.1002/mgg3.736.
25. Habgood MD, Liu ZD, Dehkordi LS, Khodr HH, Abbott J, Hider RC. (1999). Investigation into the correlation between the structure of hydroxypyridinones and blood-brain barrier permeability. *Biochem Pharmacol*. 57: 1305–1310. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00031-3/.
26. Hamilton KO, Stallibrass L, Hassan I, Jin Y, Halleux C, Mackay M. (1994). The transport of two iron chelators, desferrioxamine B and L1, across Caco-2 monolayers. *Br J Haematol*. 86: 851–857. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04841.x.
27. Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, Roeber S, Tarabin V, Dusi S, Krajewska-Walasek M, Jozwiak S, Hempel M et al. (2011). Absence of an orphan mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet*. 89: 543–550. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007.
28. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. (2018). Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 147: 293–305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
29. Hogarth P, Gregory A, Krueger MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, Egel RT, Subramony SH, Goldman JG, Berry-Kravis E, Foulds NC, Hammans SR et al. (2013). New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology*. 80: 268–275. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827e07be.
30. Horvath R, Holinski-Feder E, Neeve VCM, Pyle A, Griffin H, Ashok D, Foley C, Hudson G, Rautensstrauss B, Nurnberg G, Nurnberg P, Kortler J, et al. (2012). A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov. Disord*. 27: 789–793. doi: 10.1002/mds.24980.
31. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. (2021). Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol*. 12: 629414. doi: 10.3389/fneur.2021.629414. ECollection 2021.
32. Jayandharan G, Shaji RV, Baidya S, Nair SC, Chandy M, Srivastava A. (2005). Identification of factor VIII gene mutations in 101 patients with haemophilia A: mutation analysis by inversion screening and multiplex PCR and CSGE and molecular modelling of 10 novel missense substitutions. *Haemophilia*. 11 (5): 481–491. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01121.x. PMID: 16128892.
33. Karin I, Büchner B, Gauzy F, Klucken A, Klopstock T. (2021). Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON)-An International Network on Care and Research for Patients With Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA). *Front Neurol*. 12: 642228. doi: 10.3389/fneur.2021.642228. ECollection 2021.
34. Kasapkar CS, Tumer L, Gregory A, Ezgu F, Inci A, Derinkuyu BE, Fox R, Rogers C, Hayflick S. (2019). A new NBIA patient from Turkey with homozygous C19ORF12 mutation. *Acta Neurol Belg*. 119: 623–625. doi: 10.1007/s13760-018-1026-5.
35. Kleffner I, Wessling C, Gess B, Korsukewitz C, Allkemper T, Schirmacher A, Young P, Senderek J, Husstedt IW. (2015). Behr syndrome with homozygous C19ORF12 mutation. *J. Neurol. Sci*. 357: 115–118. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.009.
36. Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. (2017). Hemophilia A. In: *Seattle (WA): University of Washington, Seattle*.
37. Landouere G, Zhu P-P, Lourenco CM, Johnson JO, Toro C, Bricceno KV, Rinaldi C, Melleur KG, Sangare M, Diallo O, Pierson TM, Ishiura H et al. (2013). Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. *Hum Mutat*. 34: 1357–1360. doi: 10.1002/humu.22378.
38. Lee I-C, El-Hattab AW, Wang J, Li F-Y, Weng S-W, Craigen WJ, Wong L-JC. (2012). SURF1-associated Leigh syndrome: a case series and novel mutations. *Hum Mutat*. 33 (8): 1192–1200. doi: 10.1002/humu.22095.
39. Lefter A, Mitrea I, Mitrea D, Plaiasu V, Bertoli-Avella A, Beetz C, Cozma L, Tulbă D, Mitu CE, Popescu BO. (2021). Novel C19orf12 loss-of-function variant leading to neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurocase*. 27 (6): 481–483. doi: 10.1080/13554794.2021.2022703.
40. Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Moon S, Duce JA, Volitakis I, Cherny R, Wood SJ, Greenough M, Berger G, Pantelis C, McGorry P, Yung A, Finkelstein DI, Bush AI. (2017). Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. *Mol Psychiatry*. 22 (3): 396–406. doi: 10.1038/mp.2016.96.
41. Liesner RJ, Abraham A, Altisent C, Belletrutti MJ, Carcao M et al. (2021). Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost*. 121 (11): 1400–1408. doi: 10.1055/s-0040-1722623.
42. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU. (2019). Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multicentre, non-interventional study (NIS) Haemophilia. 25 (3): 382–391. doi: 10.1111/hae.13731.
43. Mahlangu JN. (2018). Bispecific Antibody Emicizumab for Haemophilia A: A Breakthrough for Patients with Inhibitors. *BioDrugs*. 32 (6): 561–570. doi: 10.1007/s40259-018-0315-0. PMID: 30430367 Review.
44. Makris M. (2012). Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus*. 10 (2): 165–168. doi: 10.2450/2012.0147-11.
45. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. (2012). Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 10 (5): 781–790. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04691.x.

46. McCaryl, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, Ballester L, Raffini L. (2020). Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 26 (4): 631–636. doi: 10.1111/hae.14005.
47. Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilena R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A. (2017). A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN. *Parkinsonism Relat. Disord*. 48: 109–111. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.025.
48. Morphy MA, Feldman JA, Kilburn G. (1989). Hallervorden-Spatz disease in a psychiatric setting. *J. Clin. Psychiat*. 50: 66–68.
49. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. (2021). Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 28 (1): 64. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4.
50. Oldenburg J, Lacroix-Desmazes S, Lillicrap D. (2015). Alloantibodies to therapeutic factor VIII in hemophilia A: the role of von Willebrand factor in regulating factor VIII immunogenicity. *Haematologica*. 100 (2): 149–156. doi: 10.3324/haematol.2014.112821
51. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. (2017). Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 377 (9): 809–818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. PMID: 28691557 Clinical Trial.
52. Oldenburg J, Pavlova A. (2006). Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 12 (6): 15–22. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01361.x.PMID: 17123389 Review.
53. Orphanet. (2010). Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=385.
54. Peyvandi F, Garagiola I. (2018). Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2 (2): 220–227. doi: 10.1002/rth2.12094.
55. Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, Pronicki M, Karczmarewicz E, Tylek-Lemanska D, Sykut-Cegielska J, Szymanska-Dembinska T, Bielecka L, Krajewska-Walasek M, Prznicka E. (2009). High prevalence of SURF1 c.845_846delCT mutation in Polish Leigh patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 13 (2): 146–53. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.03.009.
56. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. (2019). 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*. 6 (6): e295–e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7. PMID: 31003963 Clinical Trial.
57. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, Masters CL, Duce JA. (2012). The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 120 (1): 149–166. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x.
58. Santagostino E, Young G, Escuriola Ettingshausen C, JimenezYuste V, Carcao M. (2019). Inhibitors: a need for eradication? *Acta Haematol*. 141 (3): 151–155. doi: 10.1159/000495454.
59. Spaul RVV, Soo AKS, Hogarth P, Hayflick SJ, Kurian MA. (2021). Towards Precision Therapies for Inherited Disorders of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 11: 51. doi: 10.5334/tohm.661. PMID: 34909266.
60. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 26 (6): 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
61. Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C. (2018). On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Clin Genet*. 93 (4): 731–740. doi: 10.1111/cge.13057. PMID: 28542792.
62. Tranchant C, Koob M, Anheim M. (2017). Parkinsonian-Pyramidal syndromes: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 39: 4–16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.025. PMID: 28256436.
63. Villarreal-Martínez L, Sepúlveda-Orozco MDC, García-Viera DA, Robles-Sáenz DA, Bautista-Gómez AJ, Ortiz-Castillo M, González-Martínez G, Mares-Gil JE. (2021). Spinal epidural hematoma in a child with haemophilia A with high titer inhibitors and follow-up with prophylactic emicizumab: case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 32(6): 418–422. doi: 10.1097/MBC.0000000000001038.
64. Walsh CE, Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Grancha S. (2016). The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 116 (1): S10–S17. doi: 10.1160/TH16-01-0049.
65. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. (2014). The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 13: 1045–1060. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
66. Xu J, Jia Z, Knutson MD, Leeuwenburgh C. (2012). Impaired iron status in aging research. *Int J Mol Sci*. 13: 2368–2386. doi: 10.3390/ijms13022368.

Відомості про авторів:

- Дорош Ольга Ігорівна** — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.
- Бодак Христина Ігорівна** — лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3525-5188>.
- Козак Ярина Романівна** — лікар-радіолог відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-7505-7093>.
- Дубей Леонід Ярославич** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 56490573100. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.
- Дворняк Олександра Володимирівна** — лікар-невролог, лікар-психіатр дитячий відділення лікування та реабілітації дітей з ураженнями нервової системи та психіки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-3389-9855>.
- Цимбалюк-Волошин Ірина Петрівна** — к.мед.н., зав. відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3752-2630>.
- Душар Марія Іванівна** — лікар генетик, мол.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка 31а; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.
- Стаття надійшла до редакції 28.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.