

Опыт применения эмицизумаба у пациента с неэффективной индукцией иммунной толерантности

Ю.Е. Белкина

ГБУЗ РК «Симферопольская городская детская клиническая больница»;
Россия, Республика Крым, 295026, Симферополь, улица Семашко, 6

Введение

В 30 % случаев тяжелой формы гемофилии А заместительная терапия осложняется формированием ингибирующих антител к фактору (F) VIII, что приводит к ее неэффективности в дальнейшем [1]. Режим индукции иммунной толерантности (ИИТ), вошедший в клиническую практику с 1994 г., позволяет элиминировать ингибирующие антитела и продолжить заместительную терапию. Но примерно в одной трети случаев ИИТ может оказаться неэффективной [2, 3].

Нами представлен клинический случай ребенка с тяжелой формой гемофилии А, высоким титром антител к FVIII, неудачной попыткой ИИТ и инвалидизацией в результате развития гемофилической артропатии. При применении эмицизумаба состояние ребенка драматически улучшилось, не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения, восстановилась подвижность, без осложнений проведено хирургическое вмешательство.

Описание клинического случая

Ребенок М., 2008 г.р., впервые попал под наблюдение в возрасте 9 месяцев, когда родители обратили внимание на образование гематом при ползании и попытках встать на ножки.

Из анамнеза известно, что дедушка ребенка по материнской линии страдал ингибиторной формой гемофилии А.

По результатам обследования уровень FVIII составил 0,3 %. По клиническим, анамнестическим и лабораторным данным был установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма.

Тактика лечения

Назначена первичная профилактика препаратом плазматического FVIII в дозе 250 МЕ/кг в неделю с повышением дозы по мере роста. На фоне терапии сохранялось до 10–12 кровотечений в год, в том числе гемартрозы.

В ноябре 2013 г. развился гемартроз левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом, назначена заместительная терапия, которая не оказала гемостатического эффекта. На основании клинических данных заподозрено развитие ингибиторных антител к FVIII. В связи с отсутствием реагентов в лаборатории определение уровня антител произведено только в декабре 2014 г., он составил 122 БЕ/мл. Установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма с высоким титром ингибиторных антител.

В январе 2014 г. ребенок госпитализирован с гемартрозом левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом без ответа на проводимую заместительную терапию. Проведен курс иммуносупрессивной терапии (метилпред-

низолон 30 мг/кг курсом 7 дней, циклофосфамид 200 мг/м² курсом 2 дня) с выраженным клиническим эффектом, гемартроз купирован, эффективность FVIII восстановлена. Назначена шунтирующая терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК) по требованию в связи с недостаточным количеством препарата для профилактического режима. На фоне терапии периодически развивались рецидивы гемартроза левого коленного сустава (рис. 1).



Рис. 1. Гемартроз на фоне применения АИКК (согласие родителей и пациента на публикацию снимков получено)

В сентябре 2014 г. повторная госпитализация по поводу гемартроза левого коленного сустава с выраженным болевым синдромом и ограничением движения. Назначена профилактическая шунтирующая терапия препаратом эптаког альфа с умеренным положительным эффектом.

В мае 2015 г. начата терапия ИИТ препаратами FVIII в дозировке 3000 МЕ 2 раза в сутки + эптаког альфа по требованию. Ранее начать ИИТ не представлялось возможным ввиду отсутствия препаратов. В связи с затрудненным венозным доступом установлен подкожный венозный порт, в месте установки которого в течение месяца развилась инфекция мягких тканей, что потребовало его удаления на фоне терапии эптакогом альфа.

В течение первых 7 мес ИИТ привела к снижению титра ингибирующих антител до 40,8 БЕ/мл и улучшению клинического состояния ребенка, но затем оно стало прогрессивно ухудшаться, отмечалось как клиническое, так и лабораторное прогрессирование заболевания, титр ингибирующих антител вырос до 400,0 БЕ/мл. Сохранялись рецидивы гемартрозов, дважды проводились курсы иммуносупрессивной терапии с введением высоких доз внутривенных иммуноглобулинов с кратковременным эффектом.

В марте 2018 г. ребенку проведена химическая синовэктомия правого голеностопного и левого коленного суставов. Отмечался выраженный положительный эффект в виде прекращения кровотечений в данные суставы в течение года.

После 15 мес ИИТ была признана неэффективной и назначена шунтирующая терапия АИКК в дозе 1500 ЕД через день, что привело к снижению частоты кровотечений с 6 в месяц до 6 в год.

В 2018 г. доза АИКК увеличена до 3000 ЕД через день в связи с ростом ребенка. Полного гемостатического эффекта достичь не удалось: за 2018 г. у пациента случилось 12 кровотечений, кровотечений в синовиальномультиплицированные суставы за этот период не отмечено.

В феврале 2019 г. ребенок госпитализирован в связи с развитием келоидного рубца над камерой действующего порта и инфекции мягких тканей. При установке нового подкожного порта началось кровотечение с формированием обширной гематомы в мягкие ткани грудной клетки. Назначена терапия АИКК в дозе 8000 ЕД/сут в течение 4 дней и затем 4000 ЕД/сут еще в течение 10 дней. Кровотечение купировано.

В мае 2019 г. ребенок госпитализируется с выраженной болью в грудной клетке слева, фебрильной лихорадкой. При обследовании обнаружен геморрагический плеврит, проведены антибактериальная и гемостатическая терапия АИКК в дозе 4000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Спустя месяц, в июне 2019 г., ребенок снова госпитализируется с гемартрозом правого локтевого и левого голеностопного суставов, жалобами на выраженный болевой синдром, ограничивающий движение и значительно снижающий качество жизни пациента. Назначена гемостатическая терапия в объеме 56 000 ЕД АИКК. Однако сохраняются болезненность и увеличение размеров левого голеностопного сустава, наблюдается контрактура правого локтевого сустава с выраженным ограничением движения до 80° при сгибании и 130° при разгибании. Во время текущей госпитализации развилась инфекция мягких тканей в области подкожного порта, что снова потребовало госпитализации ребенка. Проведена антибактериальная терапия, над портом сформировался келоидный рубец.

Спустя 12 дней, в июне 2019 г., ребенок повторно госпитализируется с эпизодом гемартроза левого локтевого сустава, на купирование которого потребовалось 40 000 ЕД АИКК.

В июле 2019 г. ребенок госпитализирован с гемартрозом левого коленного сустава, жалобами на сильные боли, ограничение движения. Несмотря на интенсивную гемостатическую терапию максимальными дозами АИКК, гемартроз не удалось купировать до ноября 2019 г. Ребенок не мог опираться на левую ногу, ходить, с июля был вынужден передвигаться в инвалидной коляске. Болевой синдром резко снижал качество жизни. При рентгенологическом обследовании обнаружен гемартроз обоих коленных суставов, больше слева (рис. 2). При осмотре отмечается атрофия мышц голени и бедра слева, контрактура левого коленного сустава с ограничением движения в суставе до 90° при сгибании и 140° при разгибании.



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого коленного сустава

В сентябре 2019 г. после удаления молочных зубов развивается кровотечение, осложнившееся тяжелой постгеморрагической анемией (гемоглобин — 48 г/л). Ребенка экстренно госпитализируют, проводят массивную гемостатическую терапию (АИКК, транексамовая кислота, этаког альфа), трансфузии отмытых эритроцитов. Кровотечение купировано.

В связи с нарастающим ухудшением состояния пациента, выраженной анемией на фоне кровотечений, повторяющимися гемартрозами, постоянным болевым синдромом и инактивацией проводимая гемостатическая терапия признана неэффективной. В декабре 2019 г. ребенок переведен на нефакторную терапию эмицизумабом.

Ребенок получил нагрузочную дозу 3 мг/кг/нед подкожно в течение первых 4 недель терапии и затем был переведен на поддерживающий режим 1,5 мг/кг/нед подкожно.

За 9 мес наблюдения на фоне профилактической терапии эмицизумабом не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения, без осложнений прошла смена 2 молочных зубов.

В апреле 2020 г. проведено хирургическое удаление подкожного порта, инфильтрата мягких тканей и свищевого хода. Периоперационно в целях гемостаза назначена транексамовая кислота в дозе 1500 мг/сут. На 3-и сутки после вмешательства в подмышечной области справа образовалась гематома около 3 см в диаметре. Назначен этаког альфа в дозе 4,8 мг каждые 12 ч с выраженным положительным эффектом, длительностью 7 дней до полного заживления и разрешения гематомы. Терапия эмицизумабом продолжена в прежнем режиме.

У ребенка полностью купировался болевой синдром и стало возможным проведение лечебной физкультуры. В результате удалось достичь разгибания коленного сустава до 160°. В настоящее время ребенок ходит самостоятельно, не нуждается в инвалидной коляске.

Обсуждение

Ведение пациентов с тяжелой формой гемофилии А зачастую вызывает затруднения. Как показывает продемонстрированный нами случай, возможности факторной терапии ограничены, особенно у больных с ингибиторной формой гемофилии. Факторная терапия таких пациентов является малоэффективной, что ведет к повторяющимся кровотечениям, развитию тяжелой артропатии и инвалидизации. В представленном нами клиническом случае, несмотря на массивную факторную терапию, было поражено большинство крупных суставов с развитием контрактур, ограничением подвижности и постоянным болевым синдромом, возникали жизнеугрожающие кровотечения, ребенок большую часть года проводил в больнице. Течение заболевания привело к тяжелой инвалидизации и невозможности ходить самостоятельно в возрасте 11 лет.

Применение эмицизумаба позволило полностью остановить спонтанные кровотечения. У ребенка без осложнений прошла смена 2 молочных зубов. Сам пациент отмечает отсутствие болевого синдрома, который постоянно беспокоил его ранее, он не нуждается в инвалидном кресле, может посещать занятия лечебной физкультурой. Снижение бремени болезни позволило ребенку вернуться в школу и социально адаптироваться.

Появление нефакторной терапии является новым значимым этапом в лечении гемофилии А. В настоящее время целью профилактической терапии при данном заболевании является отсутствие спонтанных кровотечений. Внедрение эмицизумаба в широкую практику врача-гематолога может помочь в достижении этой цели, а также снизить риск инвалидизации ребенка.

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 17. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 17. (In Russ.).]
2. Brackmann H.H., Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. Lancet 1977; 2(8044):933. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90871-6.
3. DiMichele D.M. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. Br J Haematol 2012;159(2):123–34. doi: 10.1111/bjh.12028.