

Опыт применения эмицизумаба у пациента с повторным нарастанием титра ингибирующих антител после индукции иммунной толерантности с частичным ответом

В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края;
Россия, 350007, Краснодар, пл. Победы, 1

Введение

Появление нейтрализующих аллоантител класса IgG к экзогенному фактору (F) VIII является самым тяжелым осложнением терапии гемофилии А. В этом случае в качестве терапии 1-й линии рекомендуется проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ) [1]. Этот терапевтический подход успешен у 51–79 % пациентов [2–5]. Но некоторые больные тяжело переносят ИИТ или не отвечают на терапию, и это наиболее сложные случаи в нашей практике.

Нами представлен клинический случай пациента с тяжелой формой гемофилии А и частичным ответом на терапию ИИТ, которая позволила стабилизировать состояние ребенка в течение 5 мес, после чего титр ингибирующих антител к FVIII вновь увеличился.

Описание клинического случая

Пациент, 2016 г.р., диагноз: гемофилия А, тяжелая форма был установлен в возрасте 3 дней, когда после рождения у мальчика сформировалась кефалогематома.

При сборе семейного анамнеза установлено, что дедушка по материнской линии был болен гемофилией, умер в возрасте 41 года от кровоизлияния в центральную нервную систему, мама и прабабушка являются носительницами гена гемофилии А. С учетомотягощенного наследственного анамнеза пациент был обследован на уровень FVIII, который составил 0,1 %.

До 9 месяцев в связи с низкой двигательной активностью и отсутствием кровотечений ребенок находился в фазе наблюдения и лечения не получал.

В возрасте 9 месяцев, когда ребенок начал активно ползать и вставать на ножки, был зафиксированный первый гемартроз правого коленного сустава. Назначена терапия по требованию препаратом туроктокога альфа в дозе 25 МЕ/кг. Через 3 нед от первого эпизода гемартроза у пациента развивается гемартроз левого голеностопного сустава, и ребенок начинает получать профилактическую терапию препаратом туроктокога альфа в дозе 25 МЕ/кг дважды в неделю. При введении препарата имелись технические сложности периферического венозного доступа: каждая попытка сопровождалась неоднократными пункциями периферических вен в различной локализации. Развивались постинъекционные гематомы, что требовало повторного введения препарата. Непрерывно рецидивировали эпизоды кровотечений. Было принято решение увеличить дозу препарата FVIII до 35 МЕ/кг дважды в неделю.

Сохранение эпизодов кровотечения после повышения дозы препарата FVIII, развитие постинъекционных гематом позволило заподозрить развитие ингибирующих антител. Через 2 мес от первого эпизода кровотечения или после

11-го дня введения FVIII проведено обследование на активность ингибитора к FVIII, уровень которого составил 30 БЕ.

Профилактическая терапия препаратом туроктокога альфа прекращена и назначен антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в дозе 50 ЕД/кг в режиме по требованию.

В июне 2017 г. родители с ребенком обратились к врачу-гематологу с жалобами на обширную посттравматическую гематому левой ягодичной области. Назначена терапия АИКК 100 ЕД/кг/сут каждые 12 ч в течение 5 дней амбулаторно, гематома с регрессией.

В августе 2017 г. ребенок госпитализирован с обширной посттравматической гематомой промежности с переходом на мошонку, половой член и верхнюю внутреннюю поверхность бедра в связи с размерами гематомы и выраженным болевым синдромом. Проводилась массивная гемостатическая терапия: АИКК и эптакон альфа в максимальных дозировках, транексамовая кислота, глюкокортикостероиды, антибактериальная терапия. Был выписан с регрессией гематомы.

Несмотря на частые эпизоды кровотечений, профилактическая терапия по-прежнему была невозможна в связи с затрудненным венозным доступом, продолжена терапия АИКК по требованию.

Применение эмицизумаба изменило не только жизнь ребенка, но и жизнь семьи в целом. Для проведения ИИТ в октябре 2017 г. было решено установить полностью имплантированную центральную венозную порт-систему. На тот момент уровень ингибитора составлял 9,9 БЕ.

В ноябре 2017 г. начата ИИТ препаратом туроктокога альфа в дозе 125 МЕ/кг/сут в 2 введения. При развитии кровотечений по требованию применялись АИКК, эптакон альфа.

В марте 2018 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции и фебрильной температуры после введения туроктокога альфа развился синкопальный приступ, который разрешился самостоятельно. Заподозрено развитие тромбоза, проведено ультразвуковое исследование сердца, изменений не выявлено. Через 2 дня после первого эпизода пациент вновь госпитализирован с повторным синкопальным приступом, возникшим при введении туроктокога альфа. Установлен диагноз: флебит подключичной вены справа, проведена антибактериальная терапия, состояние стабилизировалось, ИИТ была продолжена, доза туроктокога альфа снижена до 100 МЕ/кг/сут, затем до 75 и 50 МЕ/кг.

В июле 2018 г. при удалении иглы Губера из места стояния появились гнойные выделения. Пациент в экстренном порядке госпитализирован с инфицированием порт-системы. Проведено оперативное вмешательство, порт-система была удалена. ИИТ была продолжена, несмотря на сложности периферического венозного доступа.

В августе 2018 г. предпринята попытка постановки центрального венозного катетера. Через 28 дней произошло его самоудаление.

В ноябре 2018 г. проведена повторная постановка полностью имплантированной центральной венозной порт-системы.

В декабре 2018 г. ИИТ окончена, общая продолжительность терапии составила 13 мес. Уровень ингибитора к FVIII составил 0 БЕ, но через 24 ч после введения активность FVIII снижалась до 0 %. Ответ на ИИТ оценен как частичный.

После отмены ИИТ был назначен октоког альфа в профилактическом режиме в дозе 50 МЕ/кг через день, АИКК или эптаког альфа — по требованию. Эффективность терапии удовлетворительная, состояние ребенка стабильное, отмечались единичные спонтанные эпизоды кровотечений.

С мая 2019 г. мама больного отмечает нарастание частоты эпизодов спонтанных кровотечений (гематомы, гемартрозы). При обследовании вновь обнаружен ингибитор к FVIII, равный 1 БЕ.

В связи с нарастающим ухудшением состояния ребенка, рецидивами гемартрозов и гематом, пациент с января 2020 г. переведен на нефакторную терапию эмицизумабом.

После введения нагрузочной дозы в течение первых 4 недель терапии ребенок был переведен на поддерживающий режим эмицизумаба в дозе 1,5 мг/кг/нед подкожно. С первых дней нефакторной терапии пациент получает инъекции в домашних условиях.

На фоне профилактической терапии эмицизумабом не зарегистрировано ни одного спонтанного кровотечения за 9 мес наблюдения.

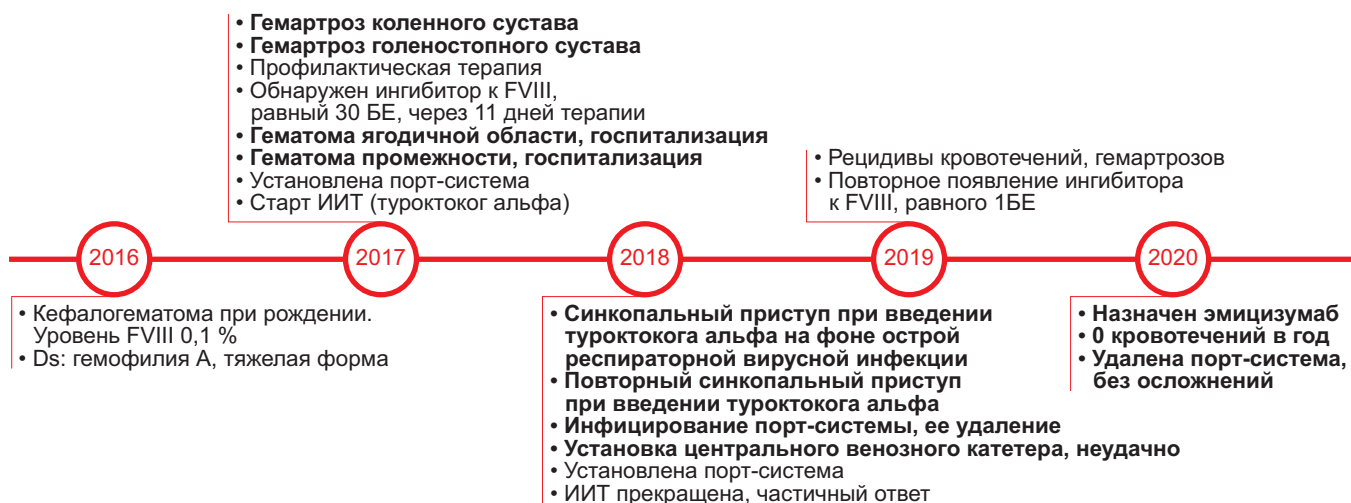
В августе 2020 г. проведено хирургическое удаление полностью имплантированной центральной венозной

порт-системы. Хирургическое вмешательство было проведено на следующий день после очередной плановой инъекции эмицизумаба. Дополнительной гемостатической терапии не потребовалось. Течение послеоперационного периода без осложнений, признаков кровотечения не было. Пациент в течение 10 дней наблюдался в стационаре, затем был выписан. Терапия эмицизумабом продолжена в прежнем режиме. Удаление швов по месту жительства также прошло без осложнений.

Обсуждение

Первые 50–100 дней введения препаратов заместительной факторной терапии являются самыми опасными с точки зрения развития ингибирующих антител к FVIII. В этот период необходимо тщательно отслеживать состояние пациента, эффективность гемостатической терапии, число спонтанных кровотечений. В представленном нами случае ингибирующие антитела обнаружены на 11-й день введения препарата FVIII. Попытка ИИТ не привела к успеху и через 5 мес после ее прекращения вновь вырос уровень ингибитора к FVIII и участились спонтанные кровотечения. Кроме того, терапия ребенка осложнялась выраженными проблемами с венозным доступом, которые начались с первых месяцев терапии. Эмицизумаб позволил решить как проблему полноценной профилактики (за 9 мес наблюдения не было спонтанных кровотечений), так и проблему венозного доступа. Высокая эффективность эмицизумаба позволила без дополнительной гемостатической поддержки провести удаление полностью имплантированной центральной венозной порт-системы и обойтись без осложнений в послеоперационном периоде.

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. 19. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 19. (In Russ.).]
2. DiMichele D.M., Kroner B.L.; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;87(1):52–7. PMID: 11848456.
3. Haya S., Lopez M.F., Aznar J.A., Batlle J.; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001;7(2):154–9. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00469.x.
4. Lenk H.; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):45–7. PMID: 11187870.
5. Mariani G., Kroner B.; Immune Tolerance Study Group (ITSG). Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica* 2001;86(11):1186–93. PMID: 11694405.