

Сложности ведения пациента с гемофилией А и анафилактоическими реакциями на препараты фактора VIII и препараты шунтирующего действия

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова

Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»;
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, ба

Введение

В настоящее время заместительная терапия препаратами факторов (F) VIII и IX в течение всей жизни является основным терапевтическим подходом при лечении гемофилии А и В соответственно. Отмечено, что анафилактоические реакции на концентраты FIX у пациентов с гемофилией В чаще ассоциированы с развитием ингибирующих антител [1]. Анафилактоические реакции на препараты FVIII у пациентов с гемофилией А являются редким и менее изученным явлением. В исследовании S.A.L. Montalvão et al. указано, что 3 (0,9 %) из 322 пациентов с гемофилией А развили аллергические реакции при применении препаратов FVIII [2]. В литературе встречаются публикации о случаях анафилаксии при применении как криопреципитата, так и плазматических и рекомбинантных препаратов FVIII [3–6]. Механизм аллергических реакций пока неясен, но проведение стандартной терапии, в том числе и индукции иммунной толерантности, становится проблематичным [7].

Нами представлен клинический случай пациента 2010 г.р. с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А, осложненной гемофилической артропатией коленных, голеностопных и локтевых суставов и анафилактоическими реакциями на препараты FVIII, эптаког альфа и антиингибиторный коагуляционный комплекс (АИКК).

Описание клинического случая

Первое геморрагическое проявление у пациента наблюдалось в 2010 г. в возрасте 2 дней (в роддоме, когда после проведения внутримышечной инъекции сформировалась обширная гематома мягких тканей в области левой ягодичной мышцы). Пациент был госпитализирован в центральную районную больницу, где в течение недели гематома самостоятельно купировалась.

Спустя 2 мес, в декабре 2010 г., повторная госпитализация в связи с кровотечением после процедуры взятия крови из пальца, которое продолжалось в течение 2 ч. Кроме того, при осмотре выявлена гематома тыльной поверхности левой стопы. Общий анализ крови без изменений (гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$, тромбоциты – 554×10^9 , лейкоциты – $8,8 \times 10^9$), уровень FVIII составил менее 1 %. По результатам клинико-лабораторных данных установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Проводилась терапия октокогом альфа (Когенейт® ФС) 500 МЕ/сут в течение 3 дней. Состояние ребенка стабилизировалось, выписан с улучшением.

В течение 2011 г. состояние ребенка оставалось относительно стабильным, наблюдались гематомы кожных покровов, дважды госпитализировался по поводу кровотечения из разрыва уздечки верхней губы. В связи с небольшой частотой кровотечений и крайне плохим венозным

доступом профилактическая терапия не назначалась, заместительная терапия проводилась по требованию октокогом альфа в дозе 500 МЕ/сут.

С 2012 г. состояние ребенка прогрессивно ухудшается, частота кровотечений увеличилась до 10 эпизодов в год. В период с февраля по июль 2012 г. трижды госпитализируется по поводу посттравматического кровотечения языка, обширной гематомы правой стопы и обширных межмышечных гематом левой голени и левого плеча. Терапия проводилась октокогом альфа в лечебной дозе 1000 МЕ/сут. Доза препарата была увеличена ввиду того, что прежняя доза оказывала недостаточный клинический эффект при купировании массивных кровотечений. В июле 2012 г. состояние осложнилось постгеморрагической анемией легкой степени: гемоглобин – 105 г/л, ферритин – 2,00 нг/мл (норма – 16–160 нг/мл).

С учетом увеличения частоты эпизодов кровотечений пациент был переведен на профилактическую терапию октокогом альфа в дозе 500 МЕ/сут 2 раза в неделю.

Нарастание годовой частоты кровотечений и неэффективность стандартной гемостатической терапии позволили заподозрить развитие ингибирующих антител к FVIII, и в январе 2013 г. выявлен ингибитор к FVIII в титре 15 БЕ. Пациент переведен на терапию по требованию эптаког альфа в дозе 90–120 мкг/кг в зависимости от тяжести и локализации кровотечения.

В течение 2013 г. возрастает количество госпитализаций – до 9: 2 были связаны с посттравматическими гематомами, 2 эпизода гемартроза правого коленного сустава и 1 эпизод гемартроза обоих коленных суставов, 1 эпизод гемартроза правого голеностопного сустава, 3 госпитализации в связи с установкой периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ЦВК) “Groshong 3F” и возникшими осложнениями при его эксплуатации. Дважды проводилась замена катетера, и в сентябре 2013 г. ЦВК был удален. Выявлена постгеморрагическая анемия тяжелой степени (гемоглобин – 92 г/л) и нарастание титра ингибирующих антител к FVIII до 28 БЕ. Для купирования кровотечений применялся эптаког альфа в дозе 90–120 мкг/кг до 4 инъекций в сутки.

Следует подчеркнуть, что первый эпизод гемартроза коленного сустава был зарегистрирован в возрасте 3 лет.

В течение 2014 г. отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания: до 2–3 эпизодов спонтанных кровотечений в неделю, включая гемартрозы коленных и голеностопных суставов, множественные посттравматические гематомы даже при незначительных бытовых травмах. В связи с недостаточной клинической эффективностью препарата эптаког альфа пациент переведен на терапию АИКК в режиме профилактики – 1500 ЕД 3–4 раза в неделю.

В ноябре 2014 г. при проведении терапии АИКК по поводу посттравматической забрюшинной гематомы развилась анафилактическая реакция. При попытке замены терапии на препарат эктаког альфа (НовоСэвен®), развивается повторная анафилактическая реакция. Терапия отменена, оказана неотложная помощь, лечение продолжено препаратом транексамовая кислота. Так как эктаког альфа и АИКК применять не представлялось возможным ввиду анафилактической реакции в анамнезе, был назначен рекомбинантный препарат 3-го поколения (Адвейт®) в дозе 100 МЕ на кг массы тела в сутки, однако клиническая эффективность данной терапии оказалась недостаточной.

В период с 2015 по 2019 г. отмечено нарастание количества госпитализаций — от 7 раз в 2016 г. до 9 в 2018 г., а также увеличилась продолжительность пребывания в стационаре с 10 до 68 дней. Основной причиной госпитализации (до 90 % случаев) были рецидивирующие спонтанные гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов, а также посттравматический гемартроз правого лучезапястного сустава, гематурия и массивное кровотечение из лунки зуба при физиологическом прорезывании зубов. Титр ингибитора к FVIII колебался от 5 до 40 БЕ. При проведении теста дегрануляции тучных клеток выявлен положительный результат на все препараты заместительной терапии (Коагил VII®, НовоСэвен®, Фейба®, Адвейт®) от слабopоложительного до резко положительного. В связи с тем, что на АИКК отмечалась слабopоложительная реакция дегрануляции тучных клеток, в дальнейшем терапия в экстренных случаях проводилась в режиме по требованию АИКК в дозе 100 ЕД/кг 2 раза в сутки на фоне премедикации преднизолоном. Гемофилическая артропатия крупных суставов достигла тяжелой степени с постоянным болевым синдромом и ограничением объема движений в суставах. При осмотре отмечено укорочение левой нижней конечности на 0,5 см.

В связи с тяжелой гемофилической артропатией, осложняющей состояние ребенка, непрерывными рецидивирующими гемартрозами, частыми эпизодами посттравматических кровотечений, ассоциированных с высокой активностью пациента и невозможностью проводить адекватную терапию из-за анафилактических реакций на все препараты шунтирующего механизма действия (ПШД), отсутствием венозного доступа и невозможностью повторной установки ЦВК (инфицирование и тромбирование при предыдущих попытках), в ноябре 2019 г. больной переведен на нефакторную профилактическую терапию препаратом эмицизумаб. На момент начала терапии эмицизумабом уровень ингибитора к FVIII составлял 10 БЕ.

После введения нагрузочной дозы в течение первых 4 недель ребенок переведен на режим введения 1,5 мг/кг 1 раз

в неделю подкожно. При первом введении эмицизумаба отмечалась точечная гиперемия в месте укола, которая купировалась самостоятельно.

В декабре 2019 г. проведено удаление 2 нижних зубов после плановой инъекции эмицизумаба. Дополнительной гемостатической терапии не потребовалось, кровотечение не развилось.

В июне 2020 г. ребенок упал с высоты своего роста. Возникли поверхностные экхимозы, которые рассосались самостоятельно, дополнительной гемостатической терапии не потребовалось.

За 10 мес наблюдения ни одного спонтанного кровотечения и эпизода гемартроза не зарегистрировано. За это время была травма пальцев правой кисти (прищемил дверь), кровотечение не развилось, госпитализации и дополнительной гемостатической терапии не потребовалось. Отсутствует болевой синдром, ранее сопровождавший ребенка постоянно. Значительно улучшилось качество жизни, пациент, который большую часть жизни проводил на больничной койке и никогда не ходил в школу, с 2020 г. стал посещать общеобразовательную школу и художественную школу рисования.

Обсуждение

Развитие ингибирующих антител к FVIII драматически осложняет терапию пациентов с гемофилией А и сужает выбор терапевтических опций. Наличие анафилактических реакций на ПШД у таких больных исключает любую возможность дальнейшей терапии. Представленный нами случай демонстрирует сложности ведения пациента с ингибиторной формой гемофилии А и анафилактическими реакциями на препараты FVIII и ПШД. В представленном нами случае видно, как посттравматические кровотечения в мягкие ткани, преобладающие в первые годы жизни ребенка, постепенно сменяются гемартрозами, которые стали основной причиной страданий пациента с 4–5-летнего возраста. Для купирования кровотечений нам приходилось проводить терапию в крайних случаях только в условиях стационара, применяя высокие дозы препарата октоког альфа или АИКК с премедикацией преднизолоном, так как в любой момент могла развиваться фатальная анафилактическая реакция. Невозможность проведения адекватной терапии привела к тому, что ребенок вынужден был соблюдать режим резко ограниченной подвижности для предотвращения кровотечений. Профилактическая терапия в данном случае была невозможна. Появление эмицизумаба позволило назначить полноценную профилактическую терапию, которая полностью предотвратила гемартрозы и спонтанные кровотечения без угрозы развития анафилаксии при каждом введении. Следует подчеркнуть, что кардинально изменилось качество жизни не только пациента, но и его близких.

Схема клинического случая



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Warrier I., Lusher J.M. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 1:S125–8. PMID: 9819043.
- Montalvão S.A.L., Tucunduva A.C., Siqueira L.H., Sambo A.L.A., Medina S.S., Ozelo M.C. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. *Haemophilia* 2015;21:e281–5. doi:10.1111/hae.12647.
- Clapp R., Green D. Reaction to rapidly infused AHF cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1969;281(6):329. doi: 10.1056/nejm196908072810617.
- Erskine J.G., Davidson J.F. Anaphylactic reaction to low-molecular-weight porcine factor VIII concentrates. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6281):2011–2. doi: 10.1136/bmj.282.6281.2011-a.
- Bove J.R., McIntosh S. Anaphylactic reaction to purified anti-hemophilic factor concentrate. *Transfusion* 1988;28(6):603. doi: 10.1046/j.1537-2995.1988.28689059042.x.
- Shopnick R., Kazemi M., Brettler D., Buckwalter C., Yang L., Bray G., Gomperts E. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. *Transfusion* 1996;36:358–61. doi:10.1046/j.1537-2995.1996.36496226153.x.
- Levy-Mendelovich S., Livnat T., Barg A.A., Kidon M., Brutman-Barazani T., Kenet G. Allergy and inhibitors in hemophilia - a rare complication with potential novel solutions. *Blood Cells Mol Dis* 2020;80:102370. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102370.