

НЕФАКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНГИБИТОРНОЙ ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

*Наталья Владимировна Малюзинская*¹✉, *Матрена Афанасьевна Моргунова*²,
*Ирина Владимировна Петрова*³

^{1, 2, 3} Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета, Волгоград, Россия

¹ ✉ maluzginskaia@yandex.ru, AuthorID: 309132, <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

² morgunovama@mail.ru, AuthorID: 707977, <https://orcid.org/0000-0002-7992-6839>

³ irina-petrova_09@mail.ru, AuthorID: 687207, <https://orcid.org/0000-0003-0091-4980>

Аннотация. Высокое качество оказываемой медицинской помощи и обеспеченность препаратами свертывания крови позволили существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов с гемофилией в РФ. Ингибиторные формы гемофилии развиваются при появлении антител к гемофильным факторам (чаще к факторам VIII или IX), что приводит к повышенной кровоточивости у больных гемофилией. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении заболевания, ведение пациентов с ингибиторной формой гемофилии представляет определенные трудности.

Ключевые слова: дети, ингибиторные формы гемофилии, факторы свертывания, шунтирующие препараты, протокол ИТГ НМИЦ ГНЦ, эффективность, эмицизумаб

Цель работы

Провести анализ оказания медицинской помощи детям с гемофилией в возрасте от 0 до 17 лет в Волгоградском регионе.

Методика исследования

Нами проведен анализ историй болезни 74 детей с гемофилией, которые находятся под наблюдением ГБУЗ ВОКОД детского онкогематологического центра Волгограда. Преобладали дети с гемофилией А – 57 детей (77 %), гемофилия В имела место у 17 детей (23 %). Диагноз гемофилии чаще устанавливался в первые 2 года жизни, в том числе первый эпизод кровоточивости возник в периоде новорожденности (5 детей с гемофилией А). Ингибиторная форма выявлена у 8 детей с гемофилией А с высокорегулирующим ингибитором (>5 BE/ml).

Результаты исследования и их обсуждение

Ингибиторные формы гемофилии (ИФГ) – развиваются при появлении антител к гемофильным факторам (чаще к факторам VIII или IX). Следует отметить, что в 66 % случаев ИФГ ингибитор появляется в детском и молодом возрасте (до 20 лет), более 40 % больных с ИФГ –

это дети первых 10 лет жизни, по последним данным, в возрасте от 1 года до 2 лет, в период проведения профилактики и при частой смене факторов свертывания крови [1–3].

Согласно клиническим рекомендациям по детской гематологии, выделяют [4, 7]:

- низко реагирующий ингибитор – активность ингибитора не превышает 5 БЕ;
- высоко реагирующий ингибитор – активность ингибитора хотя бы раз была выше 5 БЕ;
- неосложненная гемофилия – нет лабораторных признаков ингибитора или ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда (БЕ).

На основании проведенного исследования периода полувыведения VIIIф у детей в возрасте от 12 до 18 лет доказано, что интервал между введением препарата можно увеличивать, ориентируясь на коэффициент пролонгирования (более 1,3 ЕНЛ) [5, 6]. Новые антигемофильные препараты VIIIф – Аденовейт (Руриоктоког) и Элоктейт с периодом полувыведения до 14–19 часов, что позволяет их вводить 1–2 раза в неделю. Образование ингибитора при введении пролонгированных препаратов не обнаружено [4, 7].

У всех детей больных гемофилией с 2004 г. повсеместно внедрен в практику профилактиче-

ский режим терапии в целях предотвращения спонтанных кровотечений и развития артропатий. При гемофилии А плазменный (или рекомбинантный) препарат VIIIф вводится в/в микроструйно из расчета 25–40 МЕ/кг 3 раза в неделю в фиксированные дни (понедельник, среда, пятница), учитывая короткий период полураспада фактора. При гемофилии В плазменный концентрат вводится 2 раза в неделю (понедельник, пятница) из расчета 25–40 МЕ/кг в/в микроструйно [4, 7]. При анализе историй болезни на профилактическом методе лечения у всех пациентов отмечается значительное улучшение качества жизни, отсутствие тяжелых кровотечений и артропатий. Дети могут вести более активный образ жизни, геморрагический синдром проявляется образованием мелких гематом и экхимозов после небольших травм.

Появление ингибитора к VIII/IX факторам отягощает прогноз заболевания, кровотечения становятся профузными, сочетанными. Такие больные резистентны к вводимым антигемофильным препаратам. Рано развивается тяжелая форма артропатии и инвалидность. Длительность циркуляции ингибитора составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Присутствие ингибитора в крови подтверждается специфическим коагулологическим исследованием, называемым БЕТЕЗДА – тестом (Bethesda). Величина измерений – Бетезда единица (БЕ). У наблюдаемых нами детей кратность исследования свертывающей активности VIII–IXф и ингибитора (тест Бетезда) проводится один раз в 6 месяцев.

При появлении ингибитора – главной задачей является остановка кровотечения и профилактика возникновения повторных геморрагических эпизодов. Вторая задача – избавиться от наличия ингибитора и вернуть больного к факторной профилактике. У 2 детей проводилась ИИТ по протоколу IPI продолжительностью до 2 лет (до полного исчезновения ингибитора).

Варианты лечения пациентов с ИФГ зависят от титра ингибитора, клинического фенотипа заболевания и ответа на проводимую терапию. В настоящее время разработаны нефакторные методы лечения ингибиторной гемофилии.

У пациентов с ингибиторной гемофилией А и низкорезагирующим ингибитором возможна заместительная терапия концентратом фактора

VIII – лечебный эффект достигается большими дозами концентратов фактора. Если данных об индивидуальных особенностях фармакокинетики нет, рекомендовано начинать терапию с разовой дозы 70–150 МЕ/кг, а для непрерывной внутривенной инфузии – 4–14 МЕ/кг в час [4, 7]. Для лечения кровотечений, угрожающих жизни больного или при больших хирургических вмешательствах используют свиной фактор (в России не зарегистрирован).

У всех наблюдаемых нами пациентов (8 детей) с ингибиторной гемофилией проводилась остановка кровотечений нефакторными методами лечения [4, 7]:

- антиингибиторный коагуляционный комплекс (АИКК) – препарат ФЕЙБА (ф.VII, X), обеспечивает гемостаз за счет шунтирующих путей, т. е. минуя факторы VIII/IX. Средние дозы: 40–50 МЕ/кг каждые 8–12 часов. Максимальная суточная доза – 100 МЕ/кг. Превышение дозы может вызвать тромбозы;

- рекомбинантный активированный ф.VII – эптаког альфа (НовоСевен, Коагил) – образует комплекс с тканевым фактором, активирует IX или X факторы и оказывает эффективный локальный гемостаз. У него короткий полупериод биологической активности, поэтому необходимо вводить каждые 2–4 часа. Дозы препарата варьируют от 90 мкг/кг до 120 мкг/кг в зависимости от титра ингибитора. Коагил можно вводить разово 270 мкг/кг. Ново Севен комбинируют с антифибринолитиками, т. к. он содержит активаторы плазминогена.

При проведении оперативных вмешательств (у одного нашего мальчика 10 лет): 1-я линия терапии – рекомбинантный VIIa фактор: перед операцией 120 мкг/кг каждые 2 часа 2–3 суток, далее 90 мкг/кг через 3–6 часов на протяжении 2 недель, далее – по требованию; 2-я линия терапии – АИКК 60–100 ед./кг каждые 2 часа первые 2–3 суток, далее по 90–100 ед. каждые 6–12 часов 2 недели, далее – по требованию.

В настоящее время профилактика кровотечений у 6 пациентов с ингибиторной гемофилией проводится биспецифическим гуманизированным моноклональным антителом на основе IgG4 – эмицизумаб (гемлибра). Эмицизумаб связывает активированный ф.IX с ф.X, минуя ф.VIII, имеет длительный период полувыведения,

до 4–5 недель. Препарат предназначен только для подкожного введения в наружную поверхность бедра и область живота диаметром более 5 см вокруг пупка, каждый раз менять место введения. Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4 недель, затем с 5-й недели [4, 7]:

- 1,5 мг/кг один раз в неделю,
- или 3 мг/кг один раз в 2 недели,
- или 6 мг/кг один раз в 4 недели подкожно.

Выпускается во флаконах фиолетового, голубого, зеленого и коричневого цветов. Можно смешивать флаконы только одного цвета. Применяется у детей любого возраста (см. рис.).



Рис. Эмицизумаб (Гемлибра)

Для элиминации ингибитора используется плазмаферез – с последующим введением 10 000–15 000 МЕ концентрата ф. VIII с целью экстракорпоральной абсорбции антител с одновременным введением циклофосфана [4, 7].

Для подавления ингибитора разработаны различные виды иммуносупрессии (кортикостероиды, циклофосфан). Внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин G в дозе 0,4 г/кг ежедневно в течение 5 дней, а после исчезновения ингибитора – профилактически 2–3 раза в неделю в той же дозе. Возможно сочетание с циклофосфаном (12–15 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни, а затем 2–3 мг/кг *per os* с 3-й по 10-й дни) [4, 7].

Существуют протоколы, направленные на выработку иммунологической толерантности (ИИТ). Уровень ф. VIII при этом поддерживается свыше 40 %. При проведении ИИТ предпочтение отдается плазменным концентратам фактора VIII, содержащим фактор Виллебранда. Однако терапию возможно проводить и тем препаратом, который уже имеется у пациента (Бонский протокол, Мальме, ITI и др.)

В практической медицине наиболее широко используется Протокол ITI. НМИЦ ГНЦ:

- применяются любые концентраты ф. VIII, ф. VIII + ф. ВБ, октоког альфа, мороктоког альфа;

- при титре ингибитора <5BE: доза 50–100 МЕ/кг ежедневно или через день;

- при титре ингибитора >5BE: в дозе 100–150 МЕ/кг каждые 12 часов, до снижения ингибитора + моноклональное антитело – антиCD 20 (ритуксимаб), подавляет В-клетки. + ВВИГ G, курсовая доза 2 г/кг за 2 или 5 дн. + в/в преднизолон + плазмаферез + гемосорбция;

- иммуноабсорбция на колонках с протеин А – сефарозой.

Осложнения заместительной терапии:

1. Появление в крови ингибиторов к дефицитным факторам.

2. Иммунная тромбоцитопения со снижением тромбоцитов до 60–80 тыс., гемолитическая анемия, вторичный ревматоидный синдром.

3. Химеризм факторов (синдром потребления АГГ) – происходит резкое снижение ф. IX при ГА и ф. VIII при ГВ. Поэтому при заместительной терапии обязательный контроль уровня факторов.

4. При трансфузии неочищенных препаратов возникает высокий риск заражения вирусом гепатитов В и С, ВИЧ, парвовирусом В₁₉ и ЦМВ (цитомегаловирусом).

У больных гемофилией Волгоградского региона осложнений при лечении факторами свертывания крови и нефакторной терапии мы не наблюдали.

На фоне профилактического метода лечения дети должны вести активный образ жизни с некоторыми ограничениями.

Щадящий режим, предупреждение травмирования, пенопластовая защита суставов, интернаты для гемофиликов. Окружающие должны знать о болезни ребенка. На руках у каждого больного гемофилией должна быть «книжка гемофилика», где указана группа крови, страховой полис и необходимая экстренная помощь. Спортивные соревнования, занятия на снарядах, горные виды спорта, футбол, хоккей противопоказаны. Осторожно надо относиться к велосипеду, лыжам, играм с нетяжелым мячом. Можно заниматься любительским плаванием, стрельбой из лука, настольным теннисом, парусным спортом, гольфом, бадминтоном. Важна профессиональная ориентация, а также применение заместительной терапии в первые 4 часа после травмы («домашнее лечение»).

Больные гемофилией подлежат к оформлению на инвалидность при снижении АГГ ниже 25 %. Пациенты с нарушениями опорно-двигательного аппарата должны проходить курсы лечебной физкультуры, разработанной специалистами ЛФК совместно с гематологами.

Три направления в реабилитации больных:

- 1) профилактика осложнений путем раннего введения антигемофильных факторов;
- 2) разработка бескровных методов лечения и профилактика хронических артропатий и псевдоопухолей;
- 3) реконструктивно-восстановительная хирургия органов опоры и движения (артропластика, артроскопическая синовэктомия).

Заключение

Гемофилия относится к орфанным заболеваниям. Все дети до 18 лет находятся на профилактическом методе лечения, что позволяет уменьшить количество артропатий и улучшить качество жизни. По эффективности плазменные

препараты и рекомбинантные равнозначны. Для улучшения качества жизни больных внедряются в практику новые препараты с пролонгированным периодом полувыведения (EHL). Коэффициент пролонгирования – 1,3 и выше, что позволяет увеличивать интервал между введениями до 1 раза в неделю.

С целью предупреждения появления ингибитора рекомендуется у детей раннего возраста уменьшить интенсивность профилактического введения VIII ф (до 25 дней – 1 раз в неделю – 25 МЕ/кг, после 50 дней введения 3 раза в неделю). До 100 дней введения использовать один и тот же препарат.

При развитии ингибиторной гемофилии (титр >0,6 БЕ/мл) кровотечения останавливаются шунтирующими препаратами, а профилактика проводится эмицизумабом подкожно. Для удаления ингибитора используется ИИТ (протокол ГТ).

До включения в исследование у всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на лечение ребенка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зозуля Н. И., Чернов В. М., Тарасова И. С., Румянцев А. Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. № 6(2). С. 48–53.
2. Малюжинская Н. В., Моргунова М. А., Петрова И. В., Полякова О. В. Диагностика геморрагических диатезов в детском возрасте: учебное пособие. Волгоград, 2021.
3. Дифференциальная диагностика геморрагических заболеваний: учебное пособие / Н. В. Малюжинская, М. А. Моргунова, И. В. Петрова [и др.]. Волгоград, 2021.
4. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
5. Зозуля Н. И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
6. Петров В. Ю., Вдовин В. В., Лаврентьева И. Н. Опыт применения эмицизумаба у ребенка с тяжелой формой ингибиторной гемофилии А и затрудненным венозным доступом // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2020. № 7(4s). С. 16–17.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. М., 2015.

Информация об авторах

Малюжинская Н. В. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Моргунова М. А. – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Петрова И. В. – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.04.2022; одобрена после рецензирования 03.05.2022; принята к публикации 12.05.2022