

Клинический случай: использование эмицизумаба у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А

В.Г. Демихов, В.Б. Скобин

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Введение

Современные методы терапии гемофилии направлены на полное исключение геморрагических эпизодов. Использование плазматических концентратов фактора (F) VIII или рекомбинантного FVIII в профилактическом режиме позволяет достичь данного результата или приблизиться к нему [1].

Тяжелым нежелательным явлением, осложняющим терапию FVIII, является появление ингибирующих антител к нему. Наличие ингибитора делает неэффективным дальнейшее использование FVIII в стандартных дозах для лечения и профилактики кровотечений, более того, может приводить к росту титра ингибитора. Применение антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) и активированного FVII у пациентов с ингибитором позволяет купировать геморрагические проявления заболевания, однако эффективность использования шунтирующих препаратов значительно ниже, чем эффективность FVIII у пациентов без ингибитора. Индукция иммунной толерантности (ИИТ) должна проводиться у всех пациентов при наличии такой возможности, однако она сопряжена с трудностями многократного внутривенного введения (до 730 раз в год). В большинстве случаев такая лечебная тактика требует установки системы центрального венозного доступа, который у пациентов с гемофилией нередко ассоциируется со значительным количеством осложнений, таких как кровотечения и инфицирование. Кроме того, ИИТ эффективна приблизительно в 70 % случаев. Появление в клинической практике эмицизумаба, который имитирует действие FVIII, сделало возможной успешную профилактику геморрагий у пациентов с ингибиторной формой гемофилии при невозможности или неэффективности ИИТ. Согласно литературным данным, использование эмицизумаба у пациентов с ингибитором значительно более эффективно, чем профилактика с помощью АИКК [2].

Описание клинического случая

Пациент Ч., ребенок от 5-й беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных нормальных родов. Раннее развитие без особенностей. Семейный анамнез отягощен: у родного брата дяди по линии матери — гемофилия А, тяжелая форма.

В возрасте полутора месяцев отмечалось длительное кровотечение из пальца после взятия анализа крови. Из анамнеза известно, что после внутримышечной инъекции в родильном доме образовалась большая гематома на ягодичце. Пациент был направлен к врачу-гематологу. В анализах крови: активированное частичное тромбопластиновое время — 142 с, активность FVIII — 0,13 %. Установлен диагноз: гемофилия А, тяжелая форма. Наблюдались обширные напряженные подкожные гематомы, межмышечная гематома ягодичной области.

В возрасте 1 года и 1 месяца пациенту было начато введение плазменного концентрата FVIII в профилактическом режиме (40 МЕ/кг 1 раз в неделю). В связи с перебоями обеспечения препаратами за несколько месяцев сменились 3 торговых наименования препарата. В возрасте полутора лет, в январе 2017 г., выявлен высокорезагирующий ингибитор FVIII (18,8 БЕ).

После выявления ингибитора введение концентрата FVIII прекращено и начато лечение АИКК в дозе 100 ЕД/кг по требованию. От профилактической терапии родители отказались в связи с плохим венозным доступом. На фоне лечения наблюдались повторные гемартрозы правого локтевого сустава, сформировался сустав-мишень. Для купирования болей и восстановления подвижности сустава пациенту требовалось до 10 введений АИКК в дозе 100 ЕД/кг массы тела. Кроме этого, наблюдались межмышечные гематомы левой и правой ягодицы, левой икроножной мышцы, напряженные подкожные гематомы.

На фоне введения АИКК в режиме по требованию развивалось до 11 кровотечений в год, в том числе 5 гемартрозов правого локтевого сустава.

С декабря 2018 г. начато профилактическое введение АИКК по 100 ЕД/кг 3 раза в неделю с дополнительным введением при кровотечениях.

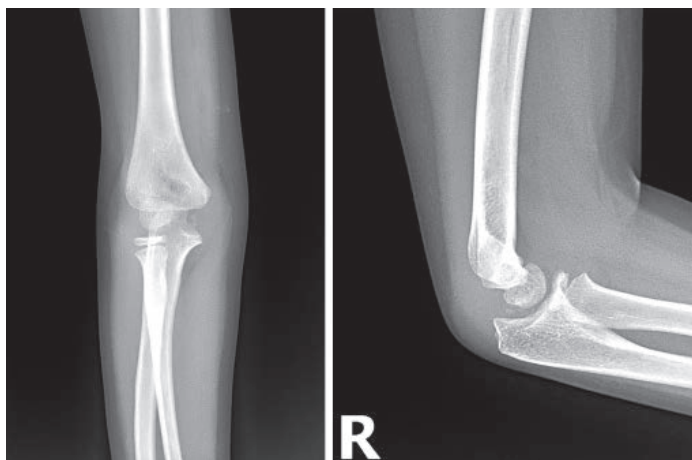
На фоне профилактического введения АИКК наблюдались повторные гемартрозы локтевых суставов, межмышечные гематомы левой и правой икроножной мышцы, напряженные подкожные гематомы в местах ушибов. Всего за 1,5 года профилактической терапии произошло 6 гемартрозов (5 гемартрозов правого локтевого сустава (сустав-мишень), 1 гемартроз левого локтевого сустава).

Годовая частота кровотечений на фоне введения АИКК в профилактическом режиме 100 ЕД/кг 3 раза в неделю составила 8 раз.

В повторных анализах сохранялось присутствие низко-реагирующего ингибитора FVIII.

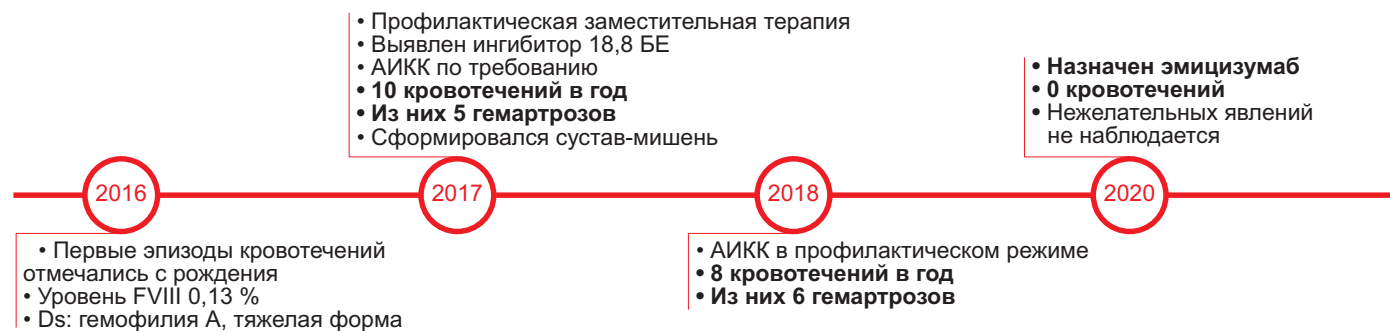
Несмотря на повторные гемартрозы правого локтевого сустава, благодаря своевременной массивной гемостатической терапии АИКК выраженных признаков гемофилической артропатии по данным инструментальных обследований не обнаружено (рисунок).

В связи с недостаточной эффективностью профилактического введения АИКК, рецидивирующими гемартрозами правого локтевого сустава, частыми травмами, связанными с гиперактивностью ребенка, отсутствием возможности полноценного лечения при гемартрозах (по кратности введения и продолжительности), отсутствием возможности проведения ИИТ из-за плохого периферического венозного доступа и высокого риска, связанного с установкой порт-системы, принято решение о переводе пациента на лечение эмицизумабом.



Рентгенограмма правого локтевого сустава

Схема клинического случая



С июля 2020 г. проводится лечение препаратом эмицизумаб в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю после введения нагрузочной дозы. Лечение переносит хорошо. За время наблюдения с июля 2020 г. по настоящее время геморрагических явлений у ребенка не наблюдается, несмотря на сохраняющуюся гиперактивность. Нежелательных явлений, связанных с введением эмицизумаба не отмечено.

Обсуждение

Наш первый опыт использования эмицизумаба при ингибиторной форме гемофилии А показывает высокую эффективность по сравнению с применением препарата шунтирующего действия по требованию и в режиме профилактики. Отмечаются простота введения и хорошая переносимость препарата.

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 дополнениями от 2020 г. [Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. With additions from 2020. (In Russ.)].
2. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.