



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.015>



Романова И.С., Кожанова И.Н.✉, Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гемофилия А: применение терапии индукции иммунной толерантности при лечении ингибиторной формы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.05.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

Гемофилия А является наследственным нарушением процесса свертываемости крови, которое характеризуется снижением или нарушением синтеза фактора свертывания крови VIII. В силу редкой частоты встречаемости представляет собой орфанное заболевание. Серьезной проблемой в лечении данной категории пациентов становится развитие ингибиторов, которые начинают вырабатываться в ответ на введение генетически недостающего фактора свертывания крови, что встречается примерно у 30% всех пациентов с тяжелой гемофилией А. У пациентов с ингибиторной формой гемофилии А в качестве первой линии терапии может рассматриваться элиминация ингибитора с помощью проведения индукции иммунной толерантности. Использование полученного из человеческой плазмы концентрата фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда препарата Октанат в соответствии с Боннским протоколом индукции иммунной толерантности позволило добиться устойчивого положительного эффекта у большинства данных пациентов. «Алгоритм ведения пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» в Республике Беларусь предлагает выбор и определяет круг возможностей фармакотерапии с учетом особенностей течения заболевания: фактор свертывания крови VIII (проведение индукции иммунной толерантности); антиингибиторный коагулянтный комплекс – в качестве профилактики и купирования эпизодов кровотечения. Метод индукции иммунной толерантности, в том числе монотерапия препаратом Октанат, является клинически эффективным в лечении пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, что обосновывает социальную и экономическую целесообразность использования данной терапии.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма гемофилии А, индукция иммунной толерантности

Kozhanova I.✉, Romanova I., Chak T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hemophilia A: the Use of Immune Tolerance Induction Therapy in the Treatment of the Inhibitory Form

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.05.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

Hemophilia A is an inherited bleeding disorder. It is characterized by a decrease or impaired synthesis of blood coagulation factors VIII. Hemophilia A is an orphan disease, due to the rare frequency of occurrence. One of the most serious problems in the treatment of patients with haemophilia is the synthesis of inhibitors that produce in response to the introduction of a genetically deficient coagulation factor, which occurs in approximately 30% of all patients with severe haemophilia A. The first line of therapy in patients with inhibitory form of haemophilia A is the inhibitor elimination, which is achieved by inducing immune tolerance. Usage of a concentrate of blood coagulation factors VIII and von Willebrand factor "Octanate", obtained from human plasma, in accordance with the Bonn protocol, made it possible to achieve a stable positive effect in most of these patients. "Treating algorithm for patients with an inhibitory form of haemophilia A" in the Republic of Belarus determines the range of pharmacotherapy possibilities, considering the characteristics of the course of the disease: blood coagulation factor VIII (immune tolerance induction); anti-inhibitor coagulant complex – as a prevention and relief of bleeding episodes. The method of immune tolerance induction, including monotherapy with Octanate, is clinically effective in the treatment of patients with inhibitory form of haemophilia A. This fact justifies the social and economic feasibility of using this therapy.

Keywords: haemophilia, inhibitory form of hemophilia A, immune tolerance induction

Гемофилия А (ГА) – это наследственное нарушение процесса свертываемости крови, которое характеризуется снижением или нарушением синтеза фактора свертывания крови VIII (FVIII). В мире распространенность гемофилии А составляет 1:10 000 мужского населения. Всемирной федерации гемофилии известно о проживании в мире около 400 тыс. людей с гемофилией, из которых 80–85% больны гемофилией А. Гемофилия А – это орфанное заболевание [1]. Частота встречаемости заболевания гемофилией в разных странах различается, в Республике Беларусь она составляет 0,51 случая на 10 000 населения [2]. В Республике Беларусь пациенты с гемофилией А получают лечение, которое определяет протокол «Диагностика, лечение и профилактика пациентов с гемофилией А и гемофилией В» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 30 от 17.04.2017).

Одной из наиболее серьезных проблем для пациента, страдающего гемофилией, является развитие ингибиторов. У страдающих гемофилией А ингибиторы образуются, когда иммунная система распознает введенный фактор в качестве чужеродного



и генерирует нейтрализующие антитела. Антитело прикрепляется к FVIII и нейтрализует или подавляет его способность к остановке кровотечения. Таким образом, ингибиторная форма врожденной гемофилии – состояние, при котором в организме пациента, имевшего врожденный дефицит одного из факторов свертывания крови, начинают вырабатываться антитела к вводимому фактору свертывания крови. Проблема ингибиторной формы гемофилии А (иФГА) заключается в том, что такая ситуация может приводить к неэффективности проводимой терапии, увеличению риска неконтролируемого кровотечения, снижению качества жизни и увеличению расходов на здравоохранение [3].

По международным данным, выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) против экзогенно вводимого FVIII встречается примерно у 30% всех пациентов с тяжелой гемофилией А [3, 4]. В России в 2020 г. насчитывалось более 9,5 тыс. пациентов с гемофилией, из них порядка 300 – с ингибиторной формой гемофилии А.

В общей стоимости лечения пациентов с иФГА 99,8% расходов напрямую связаны со стоимостью факторов свертывания и ЛС шунтирующего действия [5]. Мужчины с тяжелой иФГА имеют повышенный риск смерти. По данным литературы, многофакторный анализ показал, что шансы смерти при такой форме ГА были на 70% выше по сравнению с теми, у кого ингибитора нет ($p < 0,01$), что связано с более высоким риском кровотечений: 42% против 12%, $P < 0,0001$ [6, 7].

Присутствие ингибитора обычно подтверждается специфическим анализом крови, называемым «Бетесда тест». Интерпретация теста заключается в оценке количества единиц или уровня титра: чем больше количество Бетесда единиц или выше Бетесда титр, тем больше концентрация ингибитора в крови. Если иммунная система реагирует быстро и энергично, то количество ингибитора, противодействующего фактору свертывания, может резко возрасти – высокий Бетесда титр (или высоко реагирующий ингибитор). Если ответ на введение фактора будет медленным и слабым, а Бетесда титр, соответственно, низким, то этот тип ингибитора называется низко реагирующим ингибитором.

Классификация ингибиторов:

- титр ингибиторов менее 5 БЕ – ингибитор в низком титре (низко реагирующий);
- титр ингибиторов ≥ 5 БЕ – ингибитор в высоком титре (высоко реагирующий).

Ингибиторы в низком титре могут иметь транзиторный характер и исчезать в течение 6 месяцев. Ингибиторы в высоком титре обычно носят постоянный характер. При очень низком титре ($\leq 0,6$ БЕ) ингибитор может не выявляться при исследовании методом Бетесда, но может обуславливать укорочение периода полувыведения и восстановления фактора.

У пациентов с иФГА в качестве первой линии терапии рекомендовано проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ) с целью элиминации ингибитора [8]. Клиническая эффективность процедуры ИИТ достигает порядка 82% [4].

Оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора. Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. Если титр ингибитора составляет > 10 БЕ, то рекомендуется прекратить инфузии концентрата FVIII, перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами и контролировать титр ингибитора. Тем не менее сохранение высокого титра ингибитора не является противопоказанием к назначению ИИТ. При проведении ИИТ недопустимо менять препарат концентрата FVIII, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии.

При проведении ИИТ следует учитывать наличие прогностически неблагоприятных для достижения иммунной толерантности факторов, к которым относятся:

- возраст пациентов старше 7 лет;
- период времени от обнаружения ингибитора до начала ИИТ более 2 лет;
- наличие титра ингибитора более 200 БЕ в анамнезе;
- начало ИИТ при титре ингибитора более 10 БЕ;
- ранее не удавшиеся или преждевременно прерванные попытки ИИТ [9].

Публикуемые результаты проспективных исследований, касающихся проведения ИИТ, отражают наличие разных подходов к проведению данной процедуры в клинической практике в отдельных центрах лечения гемофилии и проблемы с выполнением самой процедуры ИИТ. Оптимального режима проведения ИИТ нет [10].

Протоколы проведения ИИТ представлены в табл. 1.

В Республике Беларусь для лечения пациентов с иФГА используется Боннский протокол. Критерии эффективности ИИТ представлены в табл. 2.

Средняя продолжительность ИИТ до достижения полного ответа – 18–24 месяца, а в отдельных случаях продолжительность ИИТ у детей составляет до 36 месяцев. Констатация неэффективности ИИТ – при отсутствии ответа в течение 18 месяцев для взрослых (у детей – через 24 месяца). После достижения полного ответа на ИИТ пациенту показано профилактическое введение концентрата факторов свертывания крови VIII [11].

Таблица 1
Протоколы проведения индукции иммунной толерантности [10]
Table 1
Protocols of immune tolerance induction [10]

Протокол	Режим терапии
Низкодозный (Нидерланды)	FVIII, 25 МЕ/кг через день (в основном для низкорезагирующих ингибиторов)
Промежуточный	FVIII, 50–100 МЕ/кг ежедневно
Высокодозный (Боннский протокол)	FVIII, 100–150 МЕ/кг 1–2 раза в сутки + АИКК, 50 Ед/кг 2 раза в сутки
Шведский протокол	FVIII, до 40–100% в плазме на протяжении 2–3 недель, в/в иммуноглобулин, циклофосфамид, преднизолон, гемосорбция (при титре ингибитора более 10 БЕ)

Таблица 2
Критерии эффективности индукции иммунной толерантности
Table 2
Criteria for the effectiveness of immune tolerance induction

Эффективность	Критерии
Полный успех	1. Титр ингибитора <0,6 БЕ (не менее чем при двух последовательных определениях). 2. Нормализация показателя восстановления (70% и более) на протяжении более чем двух месяцев. 3. Нормализация периода полувыведения (более 7 часов)
Частичный успех	Присутствие двух из трех критериев
Частичный ответ	Присутствие одного из трех критериев
Отсутствие ответа	Не выполняется ни один из критериев на протяжении 12 месяцев и более



В целом ИИТ – это лечение, направленное на устранение ингибиторов к FVIII, восстановление нормальной фармакокинетики FVIII. Практические работы по выполнению ИИТ в лечении иФГА подтверждают высокую эффективность этого метода. В частности, использование полученного из человеческой плазмы концентрата FVIII и фактора Виллебранда (vWF) препарата Октанат в соответствии с Боннским протоколом позволило добиться устойчивого положительного эффекта у большинства пациентов с иФГА – у 83% пациентов. Установлено, что в процессе лечения по протоколу ИИТ нивелируется необходимость в более дорогих «шунтирующих» препаратах. Значительно улучшается качество жизни пациентов, снижается риск инвалидизации и тяжелых осложнений. Авторы исследования подчеркивают, что проведение ИИТ не только значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов с элиминированным ингибитором, но и позволяет добиться значительной экономии средств [12].

В работе Зозуля Н.И. (2008) эффективность проведения ИИТ с использованием высокодозной монотерапии препаратом Октанат в соответствии с Боннским протоколом составила 94,4%: исчезновение ингибитора было достигнуто у 11 из 12 пациентов с высоким титром ингибитора и у всех 6 пациентов с низким титром ингибитора. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности проводимого высокодозного лечения даже в прогностически неблагоприятной группе пациентов. Использование ИИТ у пациентов с иФГА при наличии прогностически неблагоприятных факторов для достижения иммунной толерантности является целесообразным [9].

Согласно отечественному «Алгоритму лечения детей с ингибиторной формой гемофилии» [11] выделяют несколько этапов ведения пациентов с иФГА, рассмотрим их далее.

Гемостатическая терапия. Гемостатическую терапию проводят с учетом состояния свертывания крови и уровня ингибиторов. Пациентам с постоянно низким титром ингибиторов от 0,6 до 5,0 БЕ/мл («низкорезагирующие» пациенты) для остановки кровотечения вводят концентрат FVIII из расчета 20–40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) плюс гемостатическая доза, что соответствует клиническим протоколам диагностики и лечения пациентов с гемофилией. Пациентам с анамнестическим титром ингибиторов более 5 БЕ/мл («высокорезагирующие» пациенты) и низким на момент введения концентрата факторов свертывания крови VIII титром ингибиторов (от 0,6 до 5,0 БЕ/мл) выполняют однократное введение концентрата FVIII только при угрожающих жизни кровотечениях.

Если кровотечение не остановлено, то показано применение ЛС, содержащих антиингибиторный коагулянтный комплекс или концентрат активированного фактора VIIa.

Порядок применения лекарственных гемостатических средств, содержащих активированный фактор VIIa:

- в качестве гемостатического средства первой линии детям с иФГА показано использование ЛС, содержащего концентрат рекомбинантного фактора rVIIa (Эптаког-альфа), в дозе 90 мкг/кг каждые 3–4 часа до остановки кровотечения;
- в качестве гемостатического средства второй линии при недостаточном клиническом эффекте после введения 3–4 доз rVIIa или для продолжения гемостатической терапии у детей с ГА может быть использован концентрат активированных и неактивированных факторов (фактор II, фактор VIIa, фактор IX, фактор X)

протромбинового комплекса (activated Prothrombin Concentrate Complex – aPCC антиингибиторный коагулянтный комплекс) в дозе 100 МЕ/кг с интервалом между введениями 12 часов до остановки кровотечения;

- при отмене rVIIa и переходе на концентрат факторов протромбинового комплекса (фактор II, фактор VIIa, фактор IX, фактор X) интервал между назначением должен составлять не менее 4 часов. При отмене концентрата факторов протромбинового комплекса и переходе на rVIIa у пациентов в возрасте моложе 18 лет допустимо введение rVIIa не ранее чем через 3–4 часа после предшествовавшего введения aPCCs с учетом дозы препарата;
- перед операцией за 30 минут до выполнения разреза кожи детям вводят 90 мкг/кг препарата активированного рекомбинантного фактора VII. В последующем осуществляют систематическое введение препарата в дозе 90 мкг/кг каждые 4 часа на протяжении первых-вторых суток послеоперационного периода. Допустимо болюсное введение 270 мкг/кг каждые 9 часов или непрерывное внутривенное введение соответствующей дозы с постоянной скоростью в течение суток после однократного болюсного введения активированного рекомбинантного фактора VIIa в дозе 90 мкг/кг массы тела. С 3-го по 8-й день допустимо введение концентрата факторов протромбинового комплекса (содержащего фактор II, X, IX и активированный фактор VIIa) в дозе 100 МЕ/кг через 12 часов. Перед снятием швов допустимо предварительное однократное введение одного из лекарственных средств, содержащих активированный фактор VIIa в гемостатической дозе.

Индукция иммунной толерантности. Оптимальное начало терапии ИИТ:

- при титре ингибитора менее 5 БЕ/мл (сделать перерыв на 6–12 месяцев в заместительной терапии концентратом FVIII – для исключения транзиторного ингибитора);
- пациентам первых лет жизни, у которых ингибиторная форма врожденной гемофилии выявлена в течение первых 50 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII, процедуру ИИТ проводят после снижения титра ингибиторов до уровня менее 5,0 Единицы Бетесда (BU/мл), но не позднее 2 лет после выявления ингибиторов в титре более 5,0 Единицы Бетесда. Длительный ингибиторный стаж (более 2 лет) не является противопоказанием к назначению ИИТ.

В случае рецидивирующих кровотечений терапию ИИТ следует начинать немедленно, не дожидаясь снижения титра ингибиторов.

Критерии, определяющие выбор стартовой дозы концентрата факторов свертывания крови VIII у детей с гемофилией А:

- для «высокореагирующего» пациента, имеющего не менее трех факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в стартовой дозе 150 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата;
- для «высокореагирующего» пациента, имеющего два из шести факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 100 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата;
- для «высокореагирующего» пациента, имеющего один из шести факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 50–75 МЕ/кг 2 раза в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного положительного результата;



- для «низкорреагирующего» пациента с исходным уровнем ингибиторов от 1,0 до 5,0 БЕ/мл, имеющего не менее двух факторов риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат фактора VIII в дозе 100 МЕ/кг 1 раз в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного частичного или полного положительного результата;
- для «низкорреагирующего» пациента, имеющего один фактор риска неблагоприятного прогноза, ежедневно вводят концентрат FVIII в дозе 50–75 МЕ/кг 1 раз в сутки на протяжении срока, необходимого для достижения лабораторно доказанного частичного или полного положительного результата.

При повышении уровня ингибиторов более 5 БЕ/мл «низкорреагирующего» пациента следует перевести на схему лечения для «высокорреагирующих» пациентов. Элиминация ингибитора (уровень менее 0,6 БЕ/мл), достижение восстановления коагуляционной активности FVIII на фоне введения концентрата факторов свертывания крови VIII не менее 1,5–1,6% / МЕ кг⁻¹ в течение 4 недель определяют показания для начала снижения дозы препарата FVIII. Дозу препарата снижают на 10–20% каждые 2–4 недели. Если суточная доза снижена наполовину от первоначальной дозы ИИТ, общая доза может вводиться один раз в сутки, а в последующем один раз в 2 суток. Время, необходимое для начала снижения вводимой суточной дозы концентрата факторов свертывания крови VIII, строго индивидуально и может составлять от 6 до 12 и более месяцев. В зависимости от ситуации за 12 часов (24 часа или 48 часов) до дня предполагаемого визита пациенту вводят рекомендованную дозу концентрата факторов свертывания крови VIII, после чего во время очередного визита оценивают остаточный уровень и восстановление коагуляционной активности через 15 минут после повторного введения рекомендованной дозы. Анализируя полученные данные, принимают решение о целесообразности сохранения или изменения дозы и кратности введения концентрата факторов свертывания крови VIII. Критерием адекватности вводимой дозы является остаточный уровень FVIII в крови пациента, превышавший 2%, и показатель восстановления не менее 1,5–1,6% / МЕ кг⁻¹.

Введение концентрата факторов протромбинового комплекса для предупреждения геморрагий на этапе индукции иммунологической толерантности может быть начато по факту возникновения спонтанных геморрагических осложнений. При величине остаточного уровня FVIII более 2% вероятность спонтанных кровотечений минимальна, что не требует профилактического введения концентрата факторов протромбинового комплекса или концентрата рекомбинантного фактора VIIa для предупреждения спонтанных геморрагий.

Средняя продолжительность ИИТ до достижения полного ответа – 18–24 месяца, а в отдельных случаях продолжительность ИИТ у детей составляет до 36 месяцев. После достижения полного ответа на ИИТ пациенту показано профилактическое введение КФС VIII.

Для расчета суточной дозы и определения кратности профилактического введения концентрата факторов свертывания крови VIII выполняют фармакокинетическое исследование. Взятие крови и определение активности FVIII через 15 минут, 1 час, 2 часа, 6 часов, 8 часов, 24 часа и 48 часов после введения нагрузочной дозы концентрата необходимо для оценки коагулологического ответа на стандартную дозу препарата. Рассчитывают степень восстановления коагулологического ответа и период

полураспада введенного фактора. В первый год после завершения ИИТ фармакокинетическое исследование выполняют каждые 6 месяцев, а в последующем 1 раз в год. Контроль уровня ингибитора осуществляют в течение 1 года каждые 6 месяцев, а в последующем 1 раз в год. Существует вероятность рецидива после достижения полного ответа.

У пациентов до 18 лет повторное проведение курса ИИТ возможно не ранее чем через 12–24 месяца после безуспешного лечения.

Таким образом, «Алгоритм ведения пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» в Республике Беларусь предлагает выбор и определяет круг возможностей фармакотерапии с учетом особенностей течения заболевания: FVIII (проведение ИИТ); антиингибиторный коагулянтный комплекс – в качестве профилактики и купирования эпизодов кровотечения. Метод индукции иммунной толерантности, в том числе монотерапия препаратом Октанат, является клинически эффективным в лечении пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, что обосновывает социальную и экономическую целесообразность использования данной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH).* 2012;80. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
2. Dashkevich Eh.V., Ol'khovik Yu.V., Rud' M.S. Analysis of the prevalence of hemophilia in the Republic of Belarus. *Medit'sinskie novosti.* 2014;8(239). (in Russian)
3. Schepa S.J., Schutgens R.E., Fischer K. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Reviews.* 2018;4(32):326–38. doi: 10.1016/j.blre.2018.02.003
4. Zozulya N.I. *Diagnosis and treatment of inhibitory form of hemophilia (PhD Thesis).* Moscow. 2010;228 p. (in Russian)
5. Sanchez-Vanegas G., Linares A., Sarmiento I. Cost of patients with hemophilia A and high-titer inhibitors in Colombia. *Value in Health Regional Issues.* 2019;20:164–171. doi: 10.1016/j.vhri.2019.08.473
6. Walsh C.E., Soucie J.M., Miller C.H. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am. J. Hematol.* 2015;90(5):400–405. doi: 10.1002/ajh.23957
7. Soucie J.M., Nuss R., Evatt B. Mortality among males with hemophilia: Relations with source of medical care. *Blood.* 2000;96(2):437–442.
8. Davydкина I.L., Momota A.P., Zozuli N.I. *Fundamentals of clinical hemostasiology and hemorheology.* Samara: OOO IPK «Samarskaya Guberniya», 2017. (in Russian)
9. Zozulya N.I. Experience of immune tolerance induction in patients with inhibitory form of hemophilia A in the presence of poor prognostic factors. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2008;2:39–43. (in Russian)
10. Letowska M.K., Zawilska K., Klukowska A. Immune Tolerance Induction (ITI) in Paediatric and Adult Patients with Haemophilia a (HA) and High-Titre (HT) Factor VIII (FVIII) Inhibitor – Real Life Data. *Blood.* 2019;134(1):4942. doi: 10.1182/blood-2019-122422
11. Dmitriev V.V., Volkova L.I. *Algorithm for the treatment of children with an inhibitory form of hemophilia. Instructions for use.* Minsk. 2015;20 p. (in Russian)
12. Boranbaeva R.Z., Abdilova G.K., Aslambekova N.A. The effectiveness of the treatment of inhibitory forms of hemophilia in children. *Izvestiya natsional'noi akademii nauk Respubliki Kazakhstan.* 2017;5(323):34–38. (in Russian)