

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 323 (2017), 34 – 38

R. Z. Boranbaeva, G. K. Abdilova, N. A. Aslambekova

Scientific Centre of Pediatrics and Child Surgery, Almaty, Kazakhstan.

EFFICIENCY OF TREATMENT INHIBITOR FORMS OF HEMOPHILIA IN CHILDREN

Abstract. Inhibitors appear in about 30% of children with severe hemophilia A, regularly using concentrates of antihemophilic globulin. The most common inhibitory form of hemophilia is found in children under 5 years. Treatment of bleeding in these patients often becomes expensive, complex, and in some cases completely ineffective. Induction of immune tolerance high effective method of elimination of inhibitors. With an efficiency of 80% or higher save health care costs in the long term, even taking into account the cases of unsuccessful therapy. In the article are given Results of treatment of inhibitory forms of hemophilia in children who received treatment for the first time on the protocol of induction of immune tolerance on the basis of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery from 2012 to 2016 years. In our study, the use of the protocol for the induction of immune tolerance with a view to reduction or elimination of the inhibitor to FVIII was effective in 83% of patients with an inhibitory form hemophilia.

Key words: hemophilia, inhibitor, globulin, immune tolerance, elimination.

Р. З. Боранбаева, Г. К. Абдилова, Н. А. Асламбекова

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, Алматы, Казахстан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРНЫХ ФОРМ ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Ингибиторы появляются примерно у 30% детей с тяжелой гемофилией А, регулярно применяющих концентраты антигемофильного глобулина. Наиболее часто ингибиторная форма гемофилии обнаруживается у детей до 5 лет. Лечение кровотечений у таких пациентов часто становится дорогим, сложным, а в ряде случаев совершенно неэффективным. Индукция иммунной толерантности высоко эффективный метод элиминации ингибиторов. При эффективности 80 % и выше экономит затраты на здравоохранение в долгосрочной перспективе даже с учетом случаев неуспешной терапии. В статье приведены результаты лечения ингибиторных форм гемофилии детей, которые впервые получили лечение по протоколу индукции иммунной толерантности на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии с 2012 по 2016 гг. В нашем исследовании применение протокола индукции иммунной толерантности с целью снижения или элиминации ингибитора к FVIII было эффективным у 83% пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, глобулин, иммунная толерантность, элиминация.

Основным принципом лечения пациентов с гемофилией на протяжении последних нескольких десятилетий остается заместительная терапия концентратами фактора свертывания крови VIII (FVIII) и фактора свертывания крови IX (FIX). Постоянное совершенствование качества вводимых лекарственных средств, использование рекомбинантных или высокоочищенных препаратов, полученных из плазмы, позволило снизить угрозу развития инфекционных и аллергических осложнений проводимой терапии до минимума. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении данного заболевания, сохраняется, а в последнее время и возрастает, вероятность развития

такого серьезного осложнения заместительной терапии, как появление ингибиторов к факторам свертывания крови [1-4].

Выработка блокирующих антител к препаратам фактора VIII – одна из наиболее серьезных проблем в терапии гемофилии. Развитие ингибитора приводит к недостаточной эффективности заместительной терапии, резко ухудшает качество жизни и значительно повышает стоимость лечения пациентов с гемофилией. Малочисленность пациентов с ингибиторами (0,9%-33%) и недостаточно своевременная диагностика ингибиторов приводят к частым ошибкам в лечении этой группы больных [4].

Своевременная верификация наличия ингибиторов у пациентов с гемофилией, как правило, не представляет особых затруднений, однако является одной из нерешенных проблем в РК вследствие недостаточной оснащенности гемостазиологических лабораторий и отсутствия специализированной подготовки кадров по количественному определению факторов свертывания крови и ингибиторов, а также, что наиболее важно, обусловлено отсутствием современной информационной поддержки врачей о проблеме ингибиторной гемофилии. В результате отсутствие правильного диагноза влечет за собой проведение неадекватного лечения, что может привести к инвалидизации и ранней смертности этой категории больных [5].

Опыт современного лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии в РК невелик, поэтому особенно актуальным представляется разработка стандартов диагностики и лечения данной формы заболевания(6).

Активность ингибитора определяется путем титрования плазмы пациента различными методами. Наиболее распространен метод Бетезда. Одна единица Бетезда (БЕ) блокирует 50% активности FVIII_v нормальной плазме. Ингибитор классифицируется в зависимости от титра. Титр ингибитора, который никогда не превышал 5 БЕ, считается низким (низкореагирующими). Если имеются анамнестические данные о том, что титр ингибитора превысил 5 БЕ, независимо от того, какой титр у пациента на момент обращения, ингибитор признается высоким (высокореагирующими).

В течение последних 5-ти лет в РК кардинально изменились подходы к терапии больных гемофилией с наличием ингибиторов. С 2012 года благодаря уровню экономического развития страны стало возможным использовать программу «индукиции иммунной толерантности» (ИИТ) для лечения ингибиторной формы гемофилии у детей. Возможность проведения высокодозной терапии позволяет элиминировать ингибиторы и достигнуть иммунологической толерантности.

В настоящее время существует несколько вариантов терапии. Наибольшее распространение получили две схемы ИИТ: в низких дозах (50–100 МЕ/кг три раза в неделю) и высоких дозах (100–150 МЕ/кг два раза в день). Имеющиеся данные об относительной эффективности этих схем весьма противоречивы. Это связано с тем, что в исследованиях применялись разные критерии эффективности, анализируемые группы не были эквивалентными и использовалась разная сопроводительная терапия. Кроме того, при анализе результатов необходимо учитывать факторы, влияющие на эффективность ИИТ. Сегодня можно выделить несколько благоприятных и неблагоприятных прогностических факторов ИИТ.

С учетом этих факторов по результатам немецких исследований [7, 8] у пациентов с благоприятными прогностическими факторами терапия, как в высоких, так и в низких дозах приводит к успеху с равной частотой. Вместе с тем лечение в низких дозах более длительное и частота геморрагических эпизодов значительно выше. У пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами преимущество имеет терапия в высоких дозах[5, 9].

Впервые в РК на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии в 2012 году был применен протокол ИИТ у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А.

Цель исследования. Оценка эффективности индукиции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы исследования. В РК из 356 детей с диагнозом гемофилия, доля ингибиторных форм составила 8% (29). В нашем исследовании с 2012 по 2016 гг. 6 детей с ингибиторной формой гемофилии А получили лечение по протоколу ИИТ.

Терапия и дальнейший контроль по этой программе проводился на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии.

Для проведения протокола ИИТ использовались полученные из человеческой плазмы концентраты FVIII фактора Вилебранда (vWF): Octanate (ОктафармаНордикАБСвeden) в соответствие с Боннским протоколом (150-300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения, длительность от нескольких месяцев до 3-х лет).

Основными условиями для выполнения протокола ИИТ были: низкий уровень ингибиторов к FVIII(менее 200 БЕ), интервал между обнаружением ингибитора и началом ИИТ не более 2-х лет и достаточное количество плазменного препарата FVIII.

Дозировки FVIII составили при титре ингибитора более 5 МЕ - 150 МЕ/кг каждые 12 часов, после элиминации ингибитора постепенное снижение под контролем теста восстановления и периода полуыведения. При титре ингибитора не более 5 МЕ - 100 МЕ/кг 1 раз в 2 дня.

Из 6 пациентов у 4 (67%) уровень ингибитора на начало терапии ИИТ был выше 5 БЕ, у 2 (33%) – менее 5 БЕ, у одного обнаружена нонсенс – мутация. Средний возраст пациентов на начало протокола составил – 6 месяцев. В исследовании доза препарата у 4 больных составила 300 МЕ/кг/сут, у 2 пациентов - 150 МЕ/кг/сут и 1 - 100 МЕ/кг/сут.

Для лабораторной оценки эффективности и контроля терапии выполняли следующие тесты. Определяли активность ингибитора немодифицированным тестом Бетезда. Тест восстановления активности FVIII рассчитывали по формуле: восстановление = (активность после введения (%)) - активность до введения (%)) × масса тела (кг) / доза введенного препарата (МЕ). При этом нормальным считалось значение теста не менее 1,5. Период полуыведения оценивали по фармакокинетической кривой. Нормальным считался период полуыведения не менее 7 часов.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

Полный успех (ПУ): титр ингибитора < 0,6 BE на протяжении более чем 2-х месяцев (не менее, чем в 2-х последовательных исследованиях); нормализация теста восстановления (1,5 и более) на протяжении более, чем 2-х месяцев; нормализация периода полуыведения (более 7 часов).

Частичный успех (ЧУ): присутствует 2 из 3-х критериев.

Частичный ответ (ЧО): присутствует 1 из 3-х критериев.

Отсутствие ответа (ОО): нет ни одного из критериев на протяжении 12 месяцев и более.

Для клинической оценки эффективности регистрировали: частоту кровотечений, применение препаратов шунтирующего действия. Профилактику и остановку кровотечений проводили активированным концентратом факторов протромбинового комплекса «Фейба», концентратом активированного рекомбинантного фактораVII «НовоСэвен» (Эптаког альфа) и неактивированным концентратом факторов протромбинового комплекса.

Результаты

Полный успех при проведении протокола ИИТ был получен у 3 (50%) пациентов, у них отмечалась полная элиминация ингибитора, нормализация теста восстановления (более 60%) и период полуыведения составил более 6 часов.

У 2 (33%) детей отмечался частичный успех в связи с отсутствием нормализации периода полуыведения и они продолжают терапию по протоколу ИИТ с постепенным снижением дозы препарата.

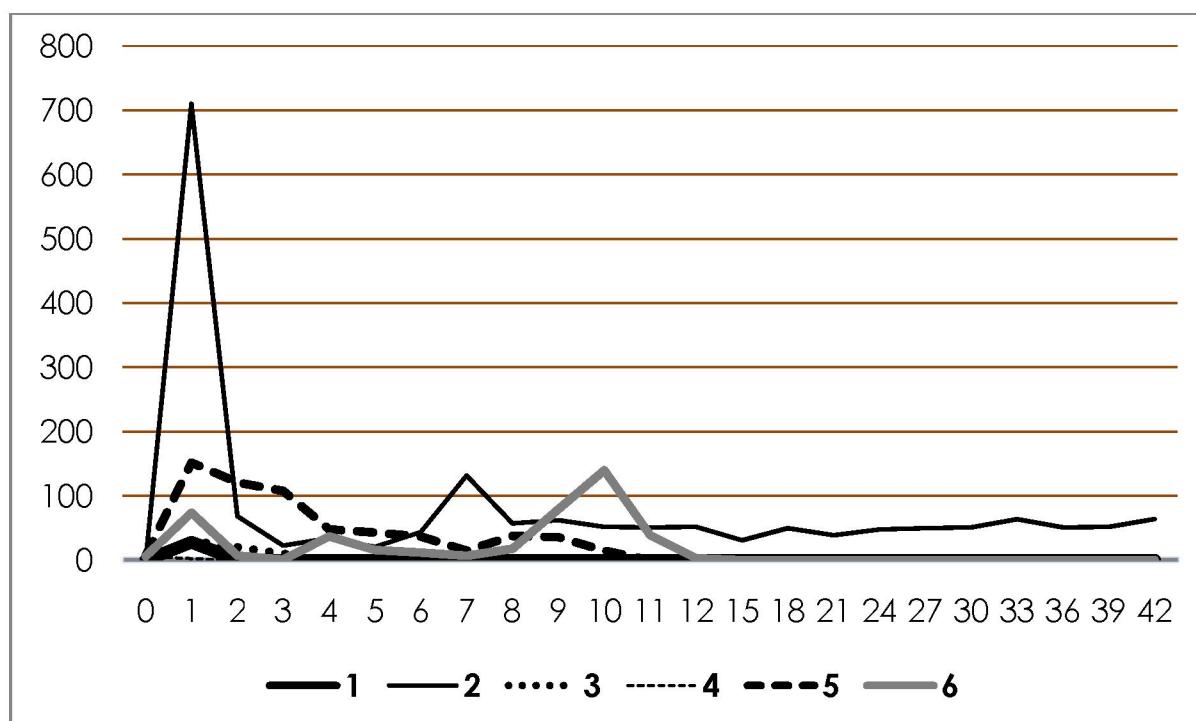
Отсутствие ответа отмечалось у 1 больного с ингибиторной формой гемофилией, у которого была выявлена нонсенс-мутация и в дальнейшем он был переведен на альтернативную терапию (таблица).

Динамика титра ингибиторов в крови у пациентов получавших лечение по протоколу ИИТ демонстрирует, что почти у всех пациентов на различных сроках отмечалась элиминация ингибиторов (Рис.), кроме пациента №2 у которого была обнаружена нонсенс-мутация.

Из 6 пациентов у 3 (50%) бустер эффект развился через 10-13 дней от начала лечения, у 3 (50%) через 30-40 дней от начала терапии. В среднем бустер-эффект отмечался на 24 день от начала терапии. Уровень ингибитора минимальный повышался до 2,5 БЕ, максимально до 710 БЕ, средний уровень ингибитора в крови составил 208 БЕ. В течение терапии высокими дозами FVIII отмечалось несколько пиков повышения титров ингибиторов, с последующим значительным снижением титра в крови.

Результаты лечения ингибиторных форм гемофилии в РК по протоколу ИИТ

Пациенты	Возраст (годы)	Дата начала терапии	Доза препарата	Бустер-эффект		Исход
				от начала лечения (дни)	уровень ингибитора (Бе)	
№1	2,5	10.04.12 г	300 МЕ/кг/сут	10	28	Терапия завершена
№2	12	10.04.12 г	300 МЕ/кг/сут	31	710	Нет эффекта Получает альтер- нативн. лечение
№3	5	24.05.13 г	300 МЕ/кг/сут	32	30	Терапия завершена
№4	7	10.02.14 г	150 МЕ/кг/сут	44	2,5	Терапия завершена
№5	7	01.04.14 г	100 МЕ/кг/сут	12	152	Продолжает лечение
№6	3	01.07.15 г	300 МЕ/кг/сут	13	74	Продолжает лечение



Динамика титра ингибиторов в крови у пациентов получивших лечение по протоколу ИИТ

Выводы. ИИТ с применением плазменных FVIII, содержащих vWF – эффективный инструмент элиминации ингибитора, позволяющий добиваться устойчивого положительного эффекта у большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

В нашем исследовании применение протокола индукции иммунной толерантности с целью снижения или элиминации ингибитора к FVIII было эффективным у 83% пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

В процессе лечения по протоколу ИИТ отпадает необходимость в более дорогих «шунтирующих» препаратах. Значительно улучшается качество жизни пациентов, снижается риск инвалидизации и тяжелых осложнений.

Таким образом, можно не только значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с элиминированным ингибитором, но и добиться значительной экономии средств. До настоящего времени альтернативных методов элиминации ингибитора не разработано.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Вдовин В.В. Лечение детей с гемофилией в детском гематологическом центре. Вестник службы крови России 1999; 3: 20-22.
- [2] Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18-74.
- [3] Лопатина Е.Г., Плющ О.П., Копылов К.Г. Результаты «Домашнего лечения» и качество жизни больных с тяжелой формой гемофилии А и В. Новое в трансфузиологии 2003; 35: 15-27.
- [4] Клинический протокол диагностики и лечения наследственного дефицита факторов VIII или IX (гемофилия)
- [5] Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Автореферат. Москва. 2010.
- [6] Омарова К.О Мусатаева А.А, Хайроева Н. А.. Салиева С.С. Внедрение протокола иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А в РК. Предварительные результаты. «Педиатрия и детская хирургия» №3. 2012, 86.
- [7] Leissinger C.A. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 1999; 5 (Suppl. 3): 25-32.
- [8] Dundar S., Zulficar B., Kavakli K., et al. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. J Med Econ 2005; 8: 45-54
- [9] Свирип П.В., Вдовин В.В., Шиллер Е.Э. и др. Индукция иммунной толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия № 5 (58).2014.

REFEWRENCES

- [1] Vdovin V.V. Lechenie detej s gemofiliej v detskom gemitatologicheskem centre. Vestnik sluzhby krovi Rossii 1999; 3: 20-22.
- [2] Vorob'ev A.I., Pljushh O.P., Barkagan Z.S. i dr. Protokol vedenija bol'nyh «Gemofilija». Problemy standartizacii v zdravooхранenii 2006;3:18-74.
- [3] Lopatina E.G., Pljushh O.P., Kopylov K.G. Rezul'taty «Domashnego lechenija» i kachestvo zhizni bol'nyh s tjazheloj formoj gemofilii A i V. Novoe v transfuziologii 2003; 35: 15-27.
- [4] Klinicheskiy protokol diagnostiki i lechenija nasledstvennogo deficitia faktorov VIII ili IX (gemofilija)
- [5] Zozulja N.I. Diagnostika i lechenie ingibitornoj formy gemofilii. Avtoreferat. Moskva. 2010.
- [6] Omarova K.O Musataeva A.A, Hajroeva N. A.. Salieva S.S. Vnedrenie protokola immunnoj tolerantnosti u pacientov s ingibitornoj formoj gemofilii A v RK. Predvaritel'nyerezul'taty. «Pediatrija idetskajahirurgija» №3. 2012, 86.
- [7] Leissinger C.A. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 1999; 5 (Suppl. 3): 25-32.
- [8] Dundar S., Zulficar B., Kavakli K., et al. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. J Med Econ 2005; 8: 45-54
- [9] Svirin P.V., Vdovin V.V., Shiller E.Je. i dr. Indukcija immunnoj tolerantnosti u detej s ingibitornoj formoj gemofilii A. Jeffektivnaja farmakoterapija. Pediatrija № 5 (58).2014.

Р. 3. Боранбаева, Г. К. Абдилова, Н. А. Асламбекова

ҚР ДМ Педиатрия мен бала хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазакстан

БАЛАЛАРДАҒЫ ГЕМОФИЛИЯНЫҢ ИНГИБИТОРЛЫ ТҮРЛЕРІН ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛІЛІГІ

Аннотация. А ауыр гемофилиясына шалдықкан, антигемофильді глобулин концентраттарын ұдайы қабылдаған балалардың шамамен 30%-да ингибиторлар пайда болады. Көп жағдайда 5 жасқа дейінгі балаларда гемофилияның ингибиторлы түрі анықталады. Мұндай науқастардың емдеу көп жағдайда қымбат, өте құрделі, кей жағдайларда мүлдем нәтижесіз болуы мүмкін. Иммундық толеранттылық индукциясы ингибиторлар элиминациясының тиімді әдісі болып табылады. Сәтсіз терапияларды ескерген жағдайда да, 80% және одан жоғары нәтижелілік көрсетіп, болашакта денсаулық сактау ісінің шығындарын үнемдейді. Мақалада 2012 мен 2016 ж. аралығында Педиатрия мен бала хирургиясы ғылыми орталығында иммундық толеранттылық индукциясы протоколы бойынша алғаш ем алған балалардағы гемофилияның ауыр түрлерін емдеу нәтижелері көлтірілген. Біздің зерттеу жұмысымызда FVIII-ға ингибиторды төмендету немесе жою мақсатында иммундық толеранттылық индукциясы протоколын пайдалану гемофилияның ингибиторлық түрімен ауыратын науқастардың 83%-да жақсы нәтиже көрсетті.

Түйін сөздер: балалардағы гемофилия, ингибитор, глобулин, иммундық толеранттылық, элиминация.