

Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии, г. Новосибирск, 1–2 октября 2008 г.

## Опыт индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А при наличии плохих прогностических факторов

Зозуля Н.И.

### Experience of induction of immune tolerance in patients with inhibitor form of hemophilia A in the presence of negative prognostic factors

Zozulya N.I.

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

© Зозуля Н.И.

#### Введение

Появление ингибиторов остается наиболее серьезным осложнением современной заместительной терапии при гемофилии. При тяжелой форме гемофилии А ингибиторы выявляются у 20–33% пациентов [1–3]. При гемофилии А легкой и средней тяжести частота возникновения ингибиторов составляет 0,9–7% [4]. Антитела к фактору свертывания крови IX появляются у 3–6,5% пациентов с тяжелой формой гемофилии В [5, 6, 7].

Исследования в когортах предварительно не леченных пациентов с тяжелой гемофилией А позволили установить, что ингибиторы чаще возникают в раннем детском возрасте (медиана 1,7–3,3 года), в течение первых 50 экспозиционных дней введения фактора свертывания крови VIII (FVIII) [8, 9]. Ингибиторы к FVIII тем не менее могут появиться в любое время в течение жизни пациента [10, 11]. По данным регистра пациентов с гемофилией Великобритании, в 73% случаев ингибиторы к FVIII возникают в течение первых 10 лет жизни пациентов, очень низкая частота образования ингибиторов отмечается во вторую, третью и четвертую декады жизни пациентов, а в возрасте 50–60 лет регистрируется увеличение числа вновь появившихся ингибиторов к FVIII, что, по мнению авторов, может быть свя-

зано с кумулятивным эффектом общего количества инфузий FVIII на протяжении жизни и более частым проведением оперативных вмешательств различного характера в этот период времени [12].

Учитывая возможность появления ингибиторных антител у пациентов с гемофилией А в любом возрасте, необходимо регулярное обследование пациентов, получающих заместительную терапию, на наличие ингибитора. При обнаружении последнего необходима своевременная коррекция проводимого лечения.

Терапией первой линии пациентов с гемофилией А при наличии ингибитора к FVIII является попытка достижения индукции иммунной толерантности (ИИТ) путем регулярных инфузий FVIII. Стандартные режимы включают монотерапию FVIII в дозах от 50 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю [13] до 300 МЕ/кг массы тела ежедневно [14–16] или применение FVIII в комбинации с иммуносупрессорами и внутривенными иммуноглобулинами [17, 16].

ИИТ является дорогостоящим видом лечения [18–20]. При принятии решения о начале проведения 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 неудавшиеся или преждевременно прерванные попытки ИИТ [21].

С 2006 г. в рамках международной мультицентровой исследовательской программы ObsITI (Observational International Multicenter Study in ITI) в России проводится лечение пациентов с ингибиторной формой гемофилии методом ИИТ.

Цель исследования — оценить эффективность ИИТ у пациентов с ингибиторной формой гемофилии при наличии прогностически неблагоприятных для ИИТ факторов риска.

### Материал и методы

Лечение методом ИИТ проводилось 18 пациентам с ингибиторной формой гемофилии А (табл. 1). У 17 из 18 пациентов (94,4%) имеются один или несколько прогностически неблагоприятных для проведения ИИТ факторов.

Активность ингибитора определялась в Бетезда единицах (БЕ) оригинальным тестом Бетезда с модификацией по Нимегену с буферизацией нормальной плазмы и добавлением имидазола до уровня pH = 7,4 [22]. Титр ингибитора считался положительным при цифрах более 0,6 БЕ. Титр антител от 0,6 до 5 БЕ считался низким, более или равный 5 БЕ — высоким.

Проводилась высокодозная монотерапия препаратом «Октанат» («Octapharma AG», Швейцария) в соответствии с Боннским протоколом [23–25].

Стартовая доза препарата «Октанат» составляла 245 МЕ/кг массы тела для пациентов с высоким титром ингибитора при двукратном введении в сутки и 103,5 МЕ/кг массы тела для пациентов с низким титром ингибитора с однократным введением в сутки. Все пациенты строго комплаентны. Каждый пациент до начала лечения подписал информированное согласие.

Для купирования острых эпизодов кровотечений во время проведения ИИТ использова-

ли введение эптакота-α (активированного) («Novo Nordisk», Дания) или препарата «Фейба» («Baxter AG», Австрия) в стандартных дозах.

ИИТ считается эффективной при достижении следующих критериев: отсутствие ингибитора (менее 0,6 БЕ), нормализация времени восстановления FVIII (более 66%), нормализация времени полужизни FVIII (более 6 ч). Полным успехом лечения считается достижение трех критериев, частичным успехом считается нормализация двух из трех критериев, частичным ответом является наличие одного из трех критериев. В случае отсутствия снижения титра ингибитора на 50% и более от исходного в течение 6–12 мес лечения методом ИИТ терапия считается неэффективной. Оценка эффективности ИИТ проводилась у 18 пациентов, получавших высокодозную терапию более 6 мес. После достижения полного успеха доза препарата уменьшалась на 1 000 МЕ каждые 8 нед до перевода пациента на профилактическое лечение.

### Результаты

Исчезновение ингибитора было достигнуто у 11 из 12 пациентов с высоким титром ингибитора и у всех 6 пациентов с низким титром ингибитора, что свидетельствует о достижении частичного ответа у 94,4% пациентов, получавших лечение методом ИИТ.

Нормализация времени восстановления FVIII зарегистрирована у 10 из 12 пациентов с высоким титром ингибитора и у всех пациентов с низким титром ингибитора, что свидетельствует о достижении частичного успеха у 88,9% пациентов, получавших лечение методом ИИТ.

Полный успех был достигнут у 9 (75%) из 12 пациентов с высоким титром ингибитора и у 5 (83,3%) из 6 пациентов с низким титром ингибитора.

В табл. 2 представлены временные интервалы достижения ключевых критериев эффективности лечения у 18 пациентов.

Таблица 1

Характеристика пациентов ингибиторной формой гемофилии, леченных методом ИИТ

Показатель	Пациенты с высоким титром ингибитора (12 человек, из них	Пациенты с низким титром ингибитора (6 человек, из них	Все пациенты (18 человек, из них взрослые — 9,

	взрослые — 4, дети — 8), медиана (разброс)	взрослые — 5, дети — 1), медиана (разброс)	дети — 9), медиана (разброс)
Возраст в начале ИИТ, годы	10,5 (5–24)	24 (3–57)	16 (3–57)
Время от диагностики ингибитора до начала ИИТ, годы	5 (0–16)	10 (1–16)	7,5 (0–16)
Исторический пик титра ингибитора, БЕ	22 (13,5–8000)	3,6 (0,8–4,5)	20 (0,8–8000)
Титр ингибитора в начале ИИТ, БЕ	15,4 (1,2–384)	0,4 (0–4,5)	6,1 (0–384)

Таблица 2

Время до достижения критериев эффективности ИИТ

Критерий эффективности	Пациенты с высоким титром ингибитора, среднее (медиана)	Пациенты с низким титром ингибитора, среднее (медиана)	Все пациенты, среднее (медиана)
Время до достижения титра ингибитора менее 0,6 БЕ, мес	2,1 (2,0)	3,7 (2,1)	2,7 (2,0)
Время до достижения нормализации времени восстановления FVIII, мес	3,0 (3,0)	4,8 (3,5)	3,7 (3,0)
Время до достижения нормализации времени полужизни FVIII, мес	14,7 (14,0)	8,3 (8,6)	12,4 (10,1)

Переносимость лечения удовлетворительная. Ни у одного пациента во время ИИТ не отмечалось нежелательных побочных эффектов.

У 1 (8,3%) пациента с высоким титром ингибитора и наличием четырех прогностически неблагоприятных для проведения ИИТ факторов после 6 мес терапии лечение было прервано ввиду неэффективности.

11 пациентов закончили лечение методом ИИТ и переведены на профилактическое лечение препаратом «Октанат» в дозе 35–40 МЕ/кг массы тела каждый второй день.

Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, так как часть пациентов (6 из 18) продолжают получать лечение.

После достижения полного успеха в ИИТ 1 пациенту было проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава с заместительной терапией FVIII. Каких-либо осложнений во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Дополнительного введения препаратов шунтирующего действия не потребовалось.

На протяжении лечения методом ИИТ значительно уменьшилось число спонтанных кровотечений (кровоизлияний) у всех пациентов. У 27,7% пациентов, получавших высокодозную терапию препаратом «Октанат», за время лечения не отмечалось ни одного эпизода спонтан-

ного геморрагического синдрома, что существенно улучшило качество жизни: позволило им расширить возможности повседневной жизни и быть социально активными.

## Обсуждение

ИИТ используется для лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии во всем мире более 30 лет. Разработаны различные протоколы для достижения иммунной толерантности [15, 26]. Проведены мультицентровые исследования по лечению методом ИИТ, важнейшими из которых являются International Immune Tolerance Registry (ИИТР) [27], North American Immune Tolerance Registry (NAИТР) [28], German ITI Registry [29]. Однако сравнение результатов этих исследований представляется затруднительным, так как для оценки эффективности проводимого лечения использовались нестандартизованные фармакокинетические параметры, а группы пациентов, получавших лечение методом ИИТ, не сопоставимы по основным характеристикам.

В 1999 г. Kroner [30] опубликовал сравнительный анализ данных из ИИТР и NAИТР. Ключевыми статистически достоверными прогностическими факторами для успеха ИИТ были обозначены титр ингибитора у пациента в анамнезе и титр ингибитора при старте ИИТ. Иммунная толерантность была достигнута в 82% случаев при условии максимального титра ингибитора в

анамнезе пациента менее 50 БЕ. Отмечалась обратная статистически достоверная корреляция между снижением эффективности лечения и увеличением исторического пика ингибитора. Так, при ингибиторе более 200 БЕ в анамнезе успех был достигнут лишь в 50% случаев. Подобная картина отмечалась и по данным German ITI Registry. Полученные предварительные результаты лечения 2 из 12 пациентов с зарегистрированным анамнестическим титром ингибитора более 200 БЕ аналогичны: у одного пациента после 6 мес высокодозной монотерапии препаратом «Октанат» сохраняется ингибитор более 0,6 БЕ, у второго достигнут частичный успех ИИТ. У обоих пациентов лечение продолжается, что позволяет предположить более высокую финальную эффективность терапии.

Начало ИИТ при титре ингибитора менее 10 БЕ позволило достичь иммунной толерантности в 79% случаев по данным ИИТР и в 87% случаев по данным NAITR. В результате исследований выявлена закономерность снижения эффективности ИИТ при повышении стартового для ИИТ титра ингибитора. Так, при титре ингибитора от 21 до 50 БЕ в начале лечения успех достигнут лишь у 36% пациентов по данным ИИТР и у 38% пациентов по данным NAITR. ИИТ была начата у 9 из 12 пациентов при титре ингибитора более 10 БЕ (разброс 5,9–384 БЕ). Предварительные результаты лечения демонстрируют достижение частичного ответа у 91,7% пациентов, частичного успеха у 83,3% пациентов и полного успеха в 75% случаев. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности проводимого высокодозного лечения даже в прогностически неблагоприятной группе пациентов. Одной из возможных причин высокой эффективности лечения может быть применение для проведения ИИТ FVIII, содержащего фактор Виллебранда, препарата «Октанат».

## Заключение

ИИТ у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А при наличии прогностически неблагоприятных факторов для достижения иммунной толерантности является целесообразным. Октанат является эффективным и без-

опасным препаратом и может быть рекомендован для проведения высокодозной терапии у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

## Литература

1. Kreuz W., Becker S., Lenz E. et al. Factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII // *Semin. Thromb. Haemost.* 1995. V. 21. P. 382–389.
2. Scharrer I., Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* 1993. V. 4. P. 753–758.
3. Lusher J.M., Spira J., Rodriguez D. A four-year update of safety and efficacy of an albumin-free formulated B-domain deleted factor VIII (BBD rFVIII, rVIIIISQ) in previously untreated severe haemophilia A patients // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 82. P. 1493.
4. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the haemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–1999 // *J. Thromb. Haemost.* 2004. V. 2. P. 1047–1054.
5. Briet E. Factor IX inhibitor in hemophilia B patients: their incidence and prospects for development with high purity factor IX products // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* 1991. V. 2. P. 47–50.
6. Ljung R.C. Gene mutations and inhibitor formation in patients with hemophilia B // *Acta Haematol.* 1995. V. 94. P. 49–52.
7. Ljung R.C., Petrini P., Tengborn L., Sjorin E. Haemophilia B mutations in Sweden: a population-based study of mutational heterogeneity // *Br. J. Haematol.* 2001. V. 113. P. 81–86.
8. Bray G.L., Gomperts E.D., Courter S. et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A // *The Recombinate Study Group. Blood.* 1994. V. 83. P. 2428–2435.
9. Di Michele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas // *Haemophilia.* 2002. V. 8. P. 280–287.
10. McMillan C.W., Shapiro S.S., Whitehurst D. et al. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors // *Blood.* 1988. V. 71. P. 344–348.
11. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group // *Thromb. Haemost.* 1992. V. 67. P. 600–602.
12. Charles R.M. Hay. The epidemiology of factor VIII inhibitors // *Haemophilia.* 2006. V. 12 (Suppl. 6). P. 23–29.
13. Mauser-Bunschoten E.P., Nieuwenhuis H.K., Roosendaal G., van den Berg H.M. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors // *Blood.* 1995. V. 86. P. 983–988.
14. Brackmann H.H., Oldenburg J., Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors — twenty years Bonn protocol // *Vox. Sang.* 1996. V. 70 (Suppl. 1). P. 30–35.
15. Oldenburg J., Schwaab R., Brackmann H.H. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the Bonn Protocol: predictive parameter for therapy duration and outcome // *Vox. Sang.* 1999. V. 77 (Suppl. 1). P. 49–54.
16. Mariani G., Siragusa S., Kroner B.L. Immune tolerance induction in haemophilia A: a review // *Semin. Thromb. Hemost.* 2003. V. 29. P. 69–76.
17. Berntorp E., Astermark J., Carlborg E. Immune tolerance

**Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии, г. Новосибирск, 1–2 октября 2008 г.**

- induction and the treatment of hemophilia. Malmö protocol update // *Haematologica*. 2000. V. 85 (Suppl. 10). P. 48–50.
18. **Teitel J.** Inhibitor economics // *Semin. Hematol.* 2006. № 43. S14–S17.
  19. **Mariani G., Kroner B.** Immune tolerance in hemophilia and inhibitors: a cost analysis // *Transfusion*. 2000. 40. P. 495–496.
  20. **Colowick A.B., Bohn R.L., Avorn J., Ewenstein B.M.** Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper // *Blood*. 2000. V. 96. P. 1698–1702.
  21. **Ettingshausen C., Kreuz W.** Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2005. V. 16 (Suppl. 1). S27–S31.
  22. **Kasper C.K., Aledort L., Aronson D. et al.** Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors // *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1975. V. 34. P. 612.
  23. **Brackmann H.H., Gormsen J.** Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder // *Lancet*. 1977. V. 2. P. 933.
  24. **Hay C.R.M.** Inhibitors to factor VIII/IX: treatment of inhibitors — immune tolerance induction // Lee C.A., Berntorp E., Hoots W.K. et al. *Textbook of Hemophilia*. Malden, MA: Blackwell Publishing Ltd., 2005. P. 74–79.
  25. **Di Michele D.** Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications // *Haemophilia*. 2006. V. 12. P. 81–86.
  26. **Freiburghaus C., Berntorp E., Ekman M. et al.** Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982–1995 // *Haemophilia*. 1999. V. 5. P. 32–39.
  27. **Mariani G., Kroner B.** International immune tolerance registry, 1997 update // *Vox. Sang.* 1999. V. 77 (Suppl. 1). P. 25–27.
  28. **Di Michele D.M., Kroner B.L.** The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors // *Thromb. Haemost.* 2002. V. 87. P. 52–57.
  29. **Lenk H.** The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia — 1999 update // *Haematologica*. 2000. V. 85. P. 45–47.
  30. **Kroner B.L.** Comparison of the international immune tolerance registry and North American immune tolerance registry // *Vox. Sang.* 1999. V. 77 (Suppl. 1). P. 33–37.