

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике

К.И. Григорьев, доктор медицинских наук, профессор,
Т.Г. Плахута, кандидат медицинских наук,
А.Л. Соловьева, кандидат медицинских наук,
Е.Е. Вартапетова, кандидат медицинских наук,
Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
E-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

Гемофилия относится к наиболее распространенным генетически детерминированным нарушениям свертывания крови. Заболевание манифестируется в раннем детском возрасте, наиболее распространенными клиническими вариантами заболевания являются гемофилия А (дефицит фактора [F] VIII) и гемофилия В (дефицит FIX). Диагностика требует обязательного лабораторного подтверждения генетического отсутствия или снижения активности факторов свертывания крови: для гемофилии А – FVIII; для гемофилии В – FIX. Внедрение в последние годы в практику отечественных рекомбинантных факторов свертывания – мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa) – позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у детей, больных гемофилией, а в условиях нарастающих западных санкций обеспечить пациентов необходимыми средствами ургентной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам. В многоцентровых клинических исследованиях доказана их высокая терапевтическая эффективность и низкая иммуногенность. Новые принципы терапии включают нефакторные препараты и варианты генной терапии как для гемофилии А, так и для гемофилии В.

Ключевые слова: гемофилия, дети, диагностика, мороктоког альфа, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный).

Для цитирования: Григорьев К.И., Плахута Т.Г., Соловьева А.Л. и др. Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике. *Врач.* 2022; 33 (4): 43–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

Гемофилии – геморрагические заболевания, обусловленные наследуемым дефектом плазменных факторов (F) свертывания. Термин «гемофилия» происходит от греческих слов «*haima*» – кровь и «*philia*» – склонность, т.е. «склонность к кровотечениям». Выделяют следующие типы заболевания:

- гемофилия А – недостаточность FVIII (МКБ-10 – D66);
- гемофилия В – недостаточность FIX (болезнь Кристмаса; МКБ-10 – D67);

- гемофилия С – недостаточность FXI (болезнь Розенталя).

В 1803 г. американский врач J. Otto впервые описал гемофилию как самостоятельное заболевание. В 1813 г. J. Нау впервые опубликовал родословную семьи больного гемофилией. В 1820 г. C. Nasse сформулировал закон о наследственной передаче заболевания – от деда к внуку через внешне здоровую мать-кондуктора [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гемофилия встречается с частотой 7–16 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом гемофилию А выявляют у 80% больных, гемофилию В – у 19%, гемофилию С – у 1%. Гемофилия А и В характерна исключительно для лиц мужского пола. В последние годы в рамках Всероссийского реестра детей с наследственными коагулопатиями ведется учет больных гемофилией. В Федеральный регистр пациентов с гемофилией по состоянию на 25.10.2018 г. были включены 7433 пациента с гемофилией А или В, из них у 6525 пациентов диагностирована гемофилия А; доля детей составила 30,8% [2]. В настоящее время в России нет полной информации обо всех больных гемофилией, но появление регистров – значительный шаг в решении данной проблемы.

Несмотря на безусловную тяжесть течения заболевания, по данным Московского городского Центра детской гематологии и онкологии, за последние 25 лет зарегистрирован только 1 случай смерти ребенка от геморрагического осложнения в результате травмы.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ГЕМОФИЛИЕЙ В РОССИИ

Помощь больным наследственными коагулопатиями, в том числе гемофилией, оказывается в Федеральных гематологических центрах, созданных при Научно-исследовательских институтах гематологического профиля, региональных центрах и филиалах, в областных и краевых больницах для детей и взрослых. Однако полноценно реализовать систему наблюдения в России удастся не везде, особенно остро данная проблема стоит на территориях с низкой плотностью населения, в удаленных регионах. В этих случаях функции динамического наблюдения за больными гемофилией возложены на региональных гематологов и качество помощи во многом зависит от их квалификации и знаний.

Пациенты с гемофилией должны дважды в год проходить осмотр, при котором специалисты центра гемофилии оценивают их состояние. Так, ортопед проверяет состояние суставов и мышц, по показаниям назначается рентгенологическое исследование. Также оценивают физическое развитие пациента, контролируют лабораторные показатели: гемограмму, активность ферментов печени, наличие антител к гепатитам В, С, ВИЧ, количество CD4⁺ и CD8⁺

лимфоцитов. Проводят тесты на наличие антител к FVIII/IX. Кроме того, пациенту проводят обычную инфузию концентрата FVIII/IX для определения активности FVIII/IX до и после инфузии, чтобы подобрать правильную дозу препарата и интервалы между инфузиями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гены, кодирующие FVIII и FIX, локализируются в дистальной части q-плеча X-хромосомы и расположены очень близко друг к другу. Для гена, кодирующего FVIII, это область, условно называемая Xq28, а для FIX – участок Xq27.1–27.2. Сочетанная гемофилия или первичное снижение активности FVIII и FIX встречается исключительно редко.

Гемофилия А и В передается по рецессивному типу. Носители патологического гена (кондукторы) – дочери больного гемофилией. Вероятность рождения у них больного ребенка (сына) составляет 25%. Рождение больных девочек теоретически возможно при браке мужчины, больного гемофилией, и женщины-носителя патологического гена или (крайне редко) имеющей одну инактивированную половую хромосому. Гемофилия С наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Спорадически встречаются мутационные формы заболевания, когда у детей, больных гемофилией, наследственная отягощенность отсутствует.

У больных гемофилией вследствие снижения в крови активности FVIII/FIX нарушается I фаза свертывания крови. Кровотечения при гемофилии носят отсроченный характер, т.е. развиваются через 1–4 ч после травмы. Это обусловлено сохранностью функций (адгезия и агрегация) тромбоцитов, обеспечивающих временный гемостаз за счет образования тромбоцитарной пробки.

Исследователями расшифрована молекулярная структура FVIII/FIX свертывания крови. Так, FVIII состоит из легкой цепи, включающей домены A3-C1-C2, и тяжелой цепи, включающей домены A1-A2-B. Мутации в генах, кодирующих FVIII и FIX, приводят либо к дефициту факторов, либо к нарушению их функций, вследствие чего формируется соответственно либо гемофилия А, либо гемофилия В.

Ген, кодирующий FVIII, открыт в 1984 г., что позволило создать концентрат на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII стал применяться с 1992 г., концентрат FIX – с 1998 г. [3].

Также отметим, что при мутациях в легкой цепи риск развития ингибитора в 2 раза больше, чем при мутациях в тяжелой цепи FVIII [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные клинические проявления гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. При этом гемофилии А и В имеют схожую клиническую картину [5].

У новорожденных детей признаками гемофилии могут служить длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные гематомы, кефалогематомы. У детей первого года жизни кровотечения могут быть связаны с прорезыванием зубов, операциями. Острые края молочных зубов могут стать причиной прикусывания языка, губ, щек и кровотечений из слизистых оболочек полости рта. Однако в грудном возрасте гемофилия дебютирует редко в связи с тем, что материнском молоке содержится достаточное количество тромбокиназы – активного фермента, способного улучшать структуру кровяного сгустка.

Вероятность посттравматических кровотечений значительно возрастает, когда ребенок с гемофилией начинает вставать и ходить, т.е. во 2-й половине первого или начале второго года жизни. Первые проявления заболевания – многочисленные синяки после травм, длительные кровотечения после взятия крови на анализ, из уздечки языка при плаче, при экстракции зубов, а также гематомы в месте внутримышечных и внутрисуставных инъекций.

Для детей старше 1 года характерны массивные кровоизлияния в кожу (экхимозы), подкожную клетчатку (гематомы) и суставы (гемартрозы; преимущественно в крупных суставах – коленных, локтевых, голеностопных, плечевых), носовые кровотечения. Кровотечения возникают при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

При гемартрозе возникают острые боли и нарушение подвижности сустава, который увеличивается в объеме, кожа над ним становится горячей на ощупь. Однократное кровоизлияние в сустав предрасполагает к повторным кровоизлияниям в этот же сустав за счет развития воспалительного процесса. Гемофилическая артропатия (хронический синовит) приводит к потере диапазона движений и мышечной атрофии, сопровождается болевым синдромом, значительно снижается качество жизни. Обширные гематомы, в том числе внутрибрюшные, могут приводить к компрессии окружающих тканей и нарушению функции внутренних органов и костей (костная псевдоопухоль).

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы гемофилии, при этом выраженность геморрагического синдрома определяется активностью FVIII/FIX в крови:

- при легкой форме – >5% от нормальной; кровотечения возникают редко, обычно после тяжелых травм;
- при среднетяжелой форме – 1–5%; кровотечения возможны после незначительных повреждений; характерны гемартрозы и обширные гематомы;
- при тяжелой форме – <1%; кровотечения могут возникать спонтанно; характерны повторные тяжелые гемартрозы; наружные и внутренние кровотечения.

Гемофилия С характеризуется легким течением, причем прямая корреляция между выраженностью клинических проявлений и активностью FXI отсутствует.

При тяжелой форме гемофилии у 5–10% больных в результате проводимой заместительной терапии развивается так называемая ингибиторная форма гемофилии. Ингибиторы — это высокоспецифичные антитела, относящиеся к IgG4. Осложнение классифицируют в зависимости от наличия и активности ингибитора:

- неосложненная гемофилия (ингибитор <0,6 единиц Бетезда);
- ингибиторная гемофилия — низко реагирующий ингибитор (до 5 единиц Бетезда);
- высоко реагирующий ингибитор (>5 единиц Бетезда).

Все дети с гемофилией входят в группу риска по парентеральным инфекциям (вирусные гепатиты В, С и D, ВИЧ-инфекция и др.).

Диагностика заболевания основывается на данных анамнеза, в том числе наследственного, клинической картине и определении в крови активности факторов VIII, IX или XI. К диагностическим критериям гемофилии относятся:

- гематомный тип кровоточивости отсроченного характера;
- отягощенная наследственность (исключение — формы, обусловленные спорадическими мутациями);
- андротропизм — болеют только мальчики;
- удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и Сухареву при нормальной продолжительности кровотечения по Айви;
- увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) >55–60 с;
- снижение активности FVIII и FIX <50% нормы;
- положительные результаты ДНК-диагностики, наличие мутаций генов, кодирующих FVIII, FIX, FXI.

Для диагностики ингибиторной формы гемофилии определяют активность специфического ингибитора к сниженному фактору. В настоящее время для определения титра ингибитора рекомендуют использовать метод Бетезда в модификации Ниймеген [1].

По показаниям проводятся следующие обследования: УЗИ сустава, органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография (МРТ) сустава, мягких тканей, головного мозга; рентгенография сустава; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, эзофагогастродуоденоскопия и другие исследования.

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами геморрагических диатезов — болезнью фон Виллебранда (синоним — ангиогемофилия), тромбастенией Гланцмана, тромбоцитопенической пур-

пурой. При недостаточной активности фактора фон Виллебранда наблюдаются самые длительные кровотечения, у пациентов наблюдаются нарушения во всех звеньях гемостаза. В этот случае нарушается адгезия тромбоцитов на коллагене IV и снижается содержание в плазме FVIII, так как фактор фон Виллебранда препятствует его протеолизу [6].

Аntenатальная диагностика. В настоящее время с помощью методов непрямого и прямого анализа генов в большинстве случаев возможно проведение антенатальной диагностики в I триместре беременности. Для анализа ДНК материал забирают с помощью биопсии хориона на 10–12-й неделе беременности или путем амниоцентеза после 15-й недели беременности. Преимущество данного метода — ранний диагноз.

Доимплантационная диагностика. При экстракорпоральном оплодотворении возможно безопасное для дальнейшего развития плода изъятие одной клетки из каждого 8-клеточного эмбриона для диагностики пола плода и наличия патологических генов, в том числе и генов гемофилии. В матку затем помещают неповрежденный эмбрион.

ЛЕЧЕНИЕ

Основу лечения неосложненных ингибитором форм гемофилии составляет заместительная терапия концентратами отсутствующего фактора для достижения адекватного гемостаза. Разработка и внедрение концентратов позволили добиться существенного прогресса в улучшении качества жизни больных гемофилией, замедлить прогрессирование артропатий и снизить количество фатальных кровотечений [7].

Для купирования кровотечений при гемофилии имеется большой выбор концентратов: плазменные, рекомбинантные, концентраты фактора VIII, в том числе с длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$). Концентраты факторов свертывания крови вводят внутривенно. Эффективность заместительной/гемостатической терапии существенно повышает использование систем постоянного венозного доступа типа «порт» для обеспечения адекватного сосудистого доступа у детей младшего возраста с тяжелым течением гемофилии [8].

В клинической практике используют очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII; концентрат FIX; концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда; антиингибиторный коагулянтный комплекс), или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (октоког альфа; мороктоког альфа; нонаког альфа; эптакког альфа [активированный]; симоктоког альфа; турококог альфа). Все препараты обладают доказанной эффективностью, поэтому в клинической практике рекомендуется назначать препарат, который при равной эффективности лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные

показатели, удобен в использовании конкретному пациенту [9].

Частая смена препаратов FVIII и FIX от разных торговых фирм создает повышенный риск появления ингибитора, в связи с чем предпочтительны условия для постоянного длительного (в течение многих лет) применения одного конкретного препарата по индивидуальному принципу.

В последние годы компания АО «ГЕНЕРИУМ» апробировала и внедрила в производство отечественные рекомбинантные факторы свертывания – мороктоког альфа (BDDrFVIII), нонаког альфа (rFIX) и эптаког альфа (активированный) (rFVIIa), что позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у детей, больных гемофилией, ликвидировать перманентно существовавший дефицит жизненно необходимых лекарств. Таким образом, в условиях нарастающих западных санкций дети, больные гемофилией, полностью обеспечены необходимыми средствами urgentной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам.

Важно отметить, что синтез фармсубстанций для лечения гемофилии А и В, а также ингибиторной гемофилии соответствует самым высоким требованиям, а разработка препаратов для лечения гемофилии включала последовательно доклиническую и клиническую оценку разрабатываемых молекул [10, 11]. Клинические исследования препаратов факторов свертывания VIII и IX включали поэтапный подход, при котором сначала проводятся наблюдения у взрослых, а далее, с учетом полученных результатов, у подростков и детей более младшего возраста.

В терапии гемофилии А используется рекомбинантный фактор свертывания VIII без В-домена – Октофактор – отечественный аналог мороктокога альфа. Препарат Октофактор официально зарегистрирован в 2013 г. на основании результатов клинических исследований. Препарат успешно прошел I фазу клинических исследований: в диапазоне доз от 10 до 60 МЕ/кг установлена хорошая переносимость и безопасность препарата. У 12 пациентов с тяжелой/среднетяжелой формой гемофилии А оценивалась активность FVIII и АЧТВ после однократного введения мороктокога альфа в дозах 25 и 50 МЕ/кг. На фоне быстрой нормализации активности FVIII и АЧТВ, активность FVIII сохранялась >6 ч, а снижение активности FVIII <5% отмечалось лишь спустя 48 ч. $T_{1/2}$ составил $12,70 \pm 1,35$ ч, а повышение активности FVIII (K-value) – $1,80 \pm 0,26$ МЕ/дл на МЕ/мл [12].

При проведении контролируемого, рандомизированного, многоцентрового клинического исследования II–III фазы установлена эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг при лечении «по требованию» развившихся кровотечений, сопоставимая по эффективности с результатами лечения препаратом сравнения при полном отсутствии нежелательных явлений (НЯ) [13, 14].

Исследования по оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А в рамках пострегистрационных многоцентровых клинических испытаний показало эффективность и безопасность использования данного препарата в рутинной клинической практике. В исследовании участвовали 24 мальчика-подростка с тяжелой формой гемофилии А, которые наблюдались в течение 52 ± 4 нед. Анализировалась частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата, степень тяжести спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения мороктокогом альфа, количество введений, а также доза исследуемого препарата для лечения «по требованию» одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, также определяли степень реакции на лечение острого гемартроза. Оценивали НЯ и частоту образования ингибитора к FVIII.

Авторы зарегистрировали 59 кровотечений, из которых спонтанными были 21 (36%), посттравматическими – 38 (64%). Среди спонтанных кровотечений 5 (24%) эпизодов отмечались в течение 48–72 ч после введения препарат Октофактор. При этом спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали на фоне профилактического лечения у большинства пациентов (81%), а у остальных пациентов (19%) отмечались редко – $\leq 1-3$ раз. Кровотечения легкой и средней степени тяжести среди всех типов кровотечений составили 97%, среди спонтанных кровотечений – 100%. Медиана разовой дозы препарата Октофактор при профилактическом лечении составила 2000 МЕ, или 31,7 МЕ/кг, а при лечении «по требованию» – 2000 МЕ, или 34,1 МЕ/кг на 1 эпизод введения. Для купирования возникших кровотечений достаточно было 1 введения препарата. При оценке реакции на лечение острого гемартроза по шкале Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH) отличная реакция отмечалась в 9 (27%) эпизодах, хорошая и удовлетворительная – в 2 (6%) и 22 (67%) эпизодах соответственно. Отсутствие положительной динамики на лечение острых гемартрозов мороктокогом альфа не наблюдалось. В ходе исследования у 13 (54%) детей были зарегистрированы 23 НЯ, не связанных с исследуемым препаратом [15].

К настоящему времени проведено множество исследований эффективности использования мороктокога альфа в терапии гемофилии А у больных разного возраста, проживающих в разных регионах страны [16, 17]. Оценку эффективности при лечении «по требованию» проводят по количеству инъекций, необходимых для купирования одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести и реакции пациентов на лечение гемартроза по шкале WFH. В ходе наблюдения у 80% пациентов с тяжелой формой гемофилии А не наблюда-

лось спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, среднегодовое количество кровотечений составило 1,5 эпизода, показатели уровня фактора VIII в плазме крови и АЧТВ до и через 30 мин после введения препарата соответствовали нормальным значениям. Кроме того, отсутствовали НЯ после применения препарата, не наблюдалось значимого повышения уровня D-димера, а при профилактическом лечении – появления ингибитора к FVIII. При лечении «по требованию» медиана количества введений препарата Октофактор для купирования одного кровотечения соответствовала 1,0 [1,0; 1,6] введению. Реакция больных на лечение гемартрозов по шкале WFH была хорошей или отличной.

Т.А. Андреева и соавт. [14] подтвердили эффективность и безопасность препарата Октофактор при лечении «по требованию» у больных гемофилией А с тяжелой/среднетяжелой формами и возможность профилактического лечения детей старше 12 лет [18, 19].

Дополнительно были проведены клинические исследования применения мороктокога альфа у детей 6–12 лет [20] и 2–6 лет [21], которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата в детской популяции.

Внедрение инновационных технологий в российское производство рекомбинантных факторов свертывания крови способствовало созданию препарата нонакога альфа для лечения гемофилии В (rFIX; Иннонафактор, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). В ходе I фазы клинического исследования (12 пациентов с гемофилией В) была установлена хорошая переносимость и безопасность препарата при диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг после однократного введения пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и АЧТВ через 15 мин после введения; нормальная активность FIX сохранялась в течение 6 ч; снижение активности FIX <5% отмечалось не ранее чем через 72 ч; $T_{1/2}$ – $24,10 \pm 7,67$ ч; повышение активности FIX составило $1,05 \pm 0,21$ МЕ/дл на МЕ/мл [22].

Последующее проспективное многоцентровое клиническое исследование II–III фазы предусматривало оценку эффективности и безопасности препарата Иннонафактор, прежде всего в сравнении с препаратом Октанайн Ф. В исследовании приняли участие 36 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Показана эффективность нонакога альфа, подтвержденная низким количеством кровотечений ($0,22 \pm 0,44$ эпизода) при профилактическом лечении. На купирование одного геморрагического эпизода при лечении «по требованию» приходилось в среднем $1,10 \pm 0,08$ введения препарата, что соответствует данным по препарату сравнения. Применение нонакога альфа безопасно и не сопровождалось развитием НЯ [23, 24].

После обязательной регистрации препарата Иннонафактор, в ходе многоцентрового проспективного открытого неконтролируемого клинического исследования (IV фаза), проведенного у 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше (из них 8 больных – в возрасте 12–18 лет) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX $\leq 2\%$, была подтверждена его эффективность и безопасность. При профилактическом лечении частота геморрагических эпизодов составила $1,20 \pm 1,71$ случая, тогда как частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения нонакога альфа, была равна $0,3 \pm 0,8$ эпизода, что свидетельствует о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения [25].

Кроме того, проведено открытое многоцентровое проспективное несравнительное клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики нонакога альфа (Иннонафактор) у 15 детей от 2 до 12 лет (средний возраст – $7,7 \pm 2,5$ года) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В [26]. Эффективность препарата оценивали на фоне введения 45 ± 10 МЕ/кг (средняя профилактическая доза – $47,74 \pm 6,47$ МЕ/кг [Me – $48,2$ МЕ/кг]) 2 раза в неделю с интервалом 72–96 ч; безопасность препарата определяли по частоте развития и характеру НЯ. В исследовании зарегистрированы 5 (22%) спонтанных и 18 (78%) посттравматических кровотечений, среднее количество спонтанных кровотечений, развившихся в течение 72 ч после введения нонакога альфа, составило $2,0 \pm 1,4$ эпизода. Для купирования эпизода кровотечений требовалось в среднем $2,2 \pm 2,1$ введения. НЯ, связанные с применением нонакога альфа, не зарегистрированы.

Несмотря на достигнутые успехи, продолжают активно разрабатываться новые лекарственные препараты для лечения различных гематологических заболеваний, в том числе у детей. Организация и проведение клинических исследований лекарственных препаратов в детской популяции значительно затруднены вследствие юридических сложностей включения несовершеннолетних пациентов в исследование, ограниченности детской популяции больных, специфики дизайна клинических исследований, а также по причине необходимости регулярных внутривенных инъекций исследуемого препарата и заборов крови для коагулологического контроля. Основная задача клинического исследования новых препаратов для лечения гемофилии у детей – оценка их фармакокинетических свойств, эффективности, безопасности, иммуногенности и тромбогенности.

Еще одним достижением отечественной фарминдустрии является создание эптакога альфа (активированного) (Коагил-VII, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) для пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX.

В фармакологических дозах эптаког альфа (активированный) без участия тканевого фактора напрямую переводит фактор свертывания крови X в активную форму Xa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию большого количества тромбина из протромбина. Терапевтический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови Xa с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови тромбина и фибрина.

Иммуногенные свойства препарата Коагил-VII – рекомбинантного активированного фактора свертывания VII – оценивались в ходе проспективного открытого многоцентрового наблюдательного исследования у больных ингибиторной формой гемофилии A (n=20), получавших лечение препаратом в ходе рутинной клинической практики. Использовался аналитический метод bridge-ELISA (центральная лаборатория отдела аналитических методов МБЦ «ГЕНЕРИУМ») – модификация твердофазного иммуноферментного анализа, в котором роль иммобилизованного сорбирующего агента выполнял препарат Коагил-VII, а роль детектирующего агента – тот же препарат, меченный биотином. Определение активности фактора свертываемости VII в 1-й части исследования проводили с помощью коагулометрического метода, во 2-й части исследования – с помощью хромогенного метода. В 1-й части исследования антилекарственные антитела (АЛА) были выявлены у 2 пациентов в небольшом титре (1:40). Во 2-й части исследования АЛА были повторно обнаружены только у одного из этих пациентов, но в более низком титре (1:10). В то же время во 2-й части АЛА в титре 1:10 были впервые выявлены у пациента на фоне дополнительного применения плазматического фактора свертывания IX, который вводился не по показаниям и мог быть причиной перекрестной реактивности. Выявленные в 1-й части исследования АЛА не обладали нейтрализующей активностью в отношении препарата Коагил-VII. Во 2-й части исследования была определена нейтрализующая способность антител в системе *in vitro*. Низкий титр АЛА, зафиксированный в ходе обеих частей исследования, не оказывал влияния на активность фактора свертывания крови VII и клиническую эффективность препарата Коагил-VII, что свидетельствовало о его низкой иммуногенности [27].

Таким образом, вклад компании АО «ГЕНЕРИУМ» в создание отечественных препаратов для лечения гемофилии, как мы видим, неоспорим. Тем не менее, помимо описанных препаратов для квалифицированной помощи детям с гемофилией используются и другие гемостатические препараты, в частности, эфмороктоког альфа. Эфмороктоког альфа – генно-инженерная молекула, состоящая из фактора VIII, связанного с Fc-доменом человеческого иммуноглобулина IgG1.

Введенный внутривенно, он связывается с эндогенным фактором Виллебранда и выступает в качестве кофактора, активирующего фактор свертывания IX. Этот процесс приводит к активации фактора X, превращению фибриногена в фибрин под действием тромбина и формированию кровяного сгустка. Благодаря связыванию иммуноглобулинового компонента эфмороктокога альфа с Fc-рецептором снижается скорость деградации фактора VIII, т.е. возрастает его $T_{1/2}$. Это позволяет корректировать тяжесть геморрагического синдрома, а также предупреждать или контролировать развитие кровотечений.

Комиссия Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов рекомендовала включить эфмороктоког альфа, использующийся для лечения гемофилии A, в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты» и федеральную программу «14 ВЗН» (льготное обеспечение в амбулаторных условиях пациентов, страдающих четырнадцатью редкими и высокочастотными нозологиями) на 2022 г. Планируется поэтапная локализация производства препарата эфмороктоког альфа на заводе российской компании в Рязанской области.

Эфмороктоког альфа позволяет избежать ряд трудностей, связанных с необходимостью частых внутривенных введений препарата для поддержания стабильной активности фактора VIII >1%. Использование рекомбинантного фактора VIII с пролонгированным $T_{1/2}$ позволяет снизить частоту инфузий и значительно повысить остаточную активность дефицитного фактора. Клинические данные показывают эффективность и безопасность применения этого класса препаратов у детей [28].

Большое количество препаратов факторов VIII и IX имеют длительный $T_{1/2}$ (16–20 ч и 100–120 ч соответственно). Для придания пролонгированных свойств антигемофильным средствам введены 2 основных метода:

- слияние фактора свертывания крови с белками, такими как Fc-часть IgG1 или альбумина;
- конъюгация с химическими веществами, такими как полиэтиленгликоль.

Механизм, посредством которого слияние альбумина и Fc продлевает период полужизни факторов свертывания в плазме, осуществляется через неонатальный Fc-рецептор (белок, расположенный на поверхности нескольких видов клеток иммунной системы – естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), который рециркулирует их в плазме и тем самым продлевает их эффективную циркуляцию [29].

Пролонгированные препараты факторов крови позволяют больным гемофилией A проводить профилактику концентратами 2 раза в неделю, а пациентам с гемофилией B – 1 раз в неделю или даже 1 раз в 2 нед, что улучшает приверженность терапии и сопровождается значительным сокращением частоты геморрагических осложнений [30].

НЕФАКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Хотя «золотым стандартом» терапии гемофилии по-прежнему остается применение концентратов факторов свертывания, в последние годы отмечается бурное развитие новых типов лечения. Помимо того, что в клиническую практику внедрены концентраты с длительным $T_{1/2}$, применяется нефакторный вид терапии — биспецифическое антитело, имитирующее функцию активированного фактора VIII. В настоящее время проводятся клинические исследования по применению антител к ингибитору пути тканевого фактора, интерферирующего агента РНК и ингибирующего антитромбин, а также средств генной терапии. Преимуществами новых методов лечения является сокращение частоты внутривенных инъекций и улучшение приверженности терапии, особенно у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [31].

Использование эмицизумаба часто называют революцией XXI века в лечении гемофилии. Эмицизумаб является гуманизированным асимметричным биспецифическим рекомбинантным IgG4-моноклональным антителом, имитирующим функцию активированного FVIII при гемофилии А, соединяя активированные факторы IX и X и стимулируя FIXa-опосредованную активацию FX. Преимуществами эмицизумаба перед другими препаратами являются подкожный путь введения, а также способность осуществлять гемостатический эффект независимо от наличия ингибиторов к FVIII [32], что позволяет назначать препарат пациентам с ингибиторной и неингибиторной формами гемофилии А. Применение эмицизумаба в стандартной дозировке позволяет добиться концентрации препарата в плазме 36–61 мкг/мл, что соответствует ~14,6% активности фактора VIII. Подчеркнем, что несмотря на положительные результаты клинических исследований эффективности препарата, работа в данном направлении еще не завершена и требует дальнейших наблюдений.

Кроме того, на стадии клинических исследований эффективности находятся:

- концизумаб — высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора [33];
- фитузиран — интерферирующий агент РНК (ALN-B 3), который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез антитромбина приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом [34].

ПРОФИЛАКТИКА КАК СТАНДАРТ ТЕРАПИИ

Учитывая высокую эффективность заместительной терапии для купирования кровотечений у больных гемофилией, с 1968 г. применяется принципиально новый подход — профилактика кровотечений.

Первичная профилактика подразумевает регулярное введение заместительных препаратов и начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, в возрасте до 3 лет и хотя бы до 2-го эпизода гемартроза. Вторичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при наличии ≥ 2 гемартрозов, но до появления признаков повреждения суставов. Третичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при подтверждении гемофилической артропатии может быть начата в любом возрасте [5].

Профилактика кровотечений у больного гемофилией подразумевает соблюдение «спокойного» образа жизни и определенных правил поведения:

- запрещены внутримышечные и подкожные инъекции (все препараты назначают перорально или внутривенно);
- боль любой локализации, а тем более кровотечение, служит показанием к немедленному введению антигемофильных препаратов;
- оперативные вмешательства, в том числе стоматологические, возможны только на фоне заместительной терапии;
- постоянный контроль гематолога;
- при простудных заболеваниях нельзя назначать ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты. При этом, допустим прием парацетамола или трамадола. Не применяют барбитураты, антагонисты витамина К.

Мать или родственников ребенка с гемофилией (в подростковом возрасте самого больного) обучают технике внутривенных инъекций и правилам профилактики травматизма. Кроме того, разработан метод *домашнего лечения* ингибиторной гемофилии, показавший высокую эффективность, — самостоятельное введение больным гемофилией препаратов эптакоса альфа (активированного) и др.

Проблема затрудненного венозного доступа. Известные варианты сосудистого доступа (собственно инъекции в периферические вены, артериовенозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт система) имеют ряд ограничений и нередко приводят к серьезным осложнениям. Возможным решением проблемы затрудненного венозного доступа должно стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения [35].

Применение современных рекомбинантных факторов свертывания крови VIII и IX (Октофактор, Иннанофактор и др.) не только для экстренного, но и для профилактического лечения принципиально изменило прогноз для пациентов с гемофилией. Использование данных препаратов позволяет сохранить жизнь, предотвратить инвалидность, существенно повысить качество жизни [36].

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Генная терапия обеспечивает внедрение экзогенной ДНК в клетки человека для обеспечения продукции недостающего белка. Трудности доставки генетического материала в клетки- и ткани-мишени преодолеваются путем присоединения вирусных векторов, полученных из вирусов млекопитающих, которые содержат минимальные вирусные последовательности дикого типа, а их патогенные, репликативные и структурные вирусные гены заменены терапевтической генной кассетой. За прошедшие годы перенос генов печени *in vivo* с использованием аденоассоциированных вирусных векторов показал наибольшие успехи в доклинических и клинических исследованиях [37, 38].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Детям с гемофилией при плановых оперативных вмешательствах (экстракция зубов и пр.) заместительную терапию проводят за 12 ч до операции и в течение 6 ч после нее. При этом требуется постоянный лабораторный контроль за эффективностью гемостаза. Повышенный риск развития ингибитора сохраняется до 10 нед после операции.

Местная терапия при кровотечениях включает наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином. При выраженном гемартрозе (увеличение окружности сустава на ≥ 3 см по сравнению с таковой неизмененного сустава, нервно-мышечные нарушения, болевой синдром >1 сут) показана пункция с аспирацией содержимого и внутрисуставным введением триамцинолона или бетаметазона в дозе 10–20 мг. После пункции сустав иммобилизуют на 3–4 ч. При тяжелых формах гемофильной артропатии и утрате подвижности в суставе (анкилоз) показано оперативное лечение — синовэктомия, редрессация сустава. С целью восстановления функции сустава и лечения хронического синовита показано применение лечебной физкультуры и физиотерапии [39].

Любое подозрение на черепно-мозговую травму требует исключения кровоизлияния в центральную нервную систему. Ребенка госпитализируют, проводят интенсивную заместительную терапию и срочную диагностику (КТ, МРТ).

Плановая хирургическая помощь больным гемофилией (все виды операций на суставах, эндопротезирование и др.) оказывается в федеральных центрах. Наличие эффективных и безопасных концентратов факторов свертывания крови и применение высоких медицинских технологий позволяют минимизировать риск гипокоагуляционных кровотечений при проведении оперативных вмешательств у пациентов с врожденными коагулопатиями. В настоящее время эндопротезирование крупных суставов стало рутинной операцией у пациентов, страдающих гемофилией и хронической гемофильической артропатией [40]. Так, В.Ю. Зоренко и соавт. выполнили 675 операций по эндопротезирова-

нию у пациентов с гемофилией А и В (старше 18 лет), в том числе эндопротезирование коленных суставов — 552, тазобедренных — 115, плечевых — 5, локтевых — 3. При этом у 18 пациентов течение гемофилии было осложнено наличием ингибитора, положительные антитела к вирусу гепатита С имели 90% больных, ВИЧ-инфицированными были 3 пациента [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические исследования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови (мороктокога альфа, нонакога альфа, эптакога альфа [активированного]) продемонстрировали эффективность и безопасность их применения, а российское производство позволяет обеспечить данными препаратами пациентов с гемофилией А и В, в том числе детей. Появление новых препаратов с принципиально новым механизмом действия и более удобным путем введения, а также развитие методов генной терапии позволяют надеяться на дальнейшее улучшение качества жизни пациентов с гемофилией.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 140 с.
2. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С. и др. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53
3. Mannucci P.M. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
4. Kizilcok H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019; 17 (6): 344–51. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia>
5. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. М.: Национальное гематологическое общество, 2018; 34 с. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf
6. Feng D., Stafford K.A., Broze G.J. et al. Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (12): 2176–8. DOI: 10.1111/jth.12421
7. Berntorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012; 379 (9824): 1447–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2
8. Маркова И.В., Швецов А.Н., Быкова Т.А. и др. Применение систем постоянного венозного доступа у детей с гемофилией: опыт одного центра. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 41–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-41-46
9. Richards M., Williams M., Chalmers E. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010; 149: 498–507. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x
10. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 9–17. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
11. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с.
12. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (2): 30–7.
13. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (4): 31–7.

14. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5 (3): 60–73. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73
15. Вдовин В.В., Косинова М.В., Калинина Е.В. и др. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 159–69. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169
16. Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Гегель Ю.А. и др. Оценка геморрагического синдрома у больных гемофилией А на фоне профилактической терапии и терапии по требованию препаратом Октофактор. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 88–93. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-88-93
17. Зозуля Н.И., Яструбинская О.И., Беляева С.С. и др. Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 30–47. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-30-47
18. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (1): 61–70. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70
19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood*. 2015; 126 (23): 4703. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
20. Тимофеева М.А., Андреева Т.А., Вдовин В.В. и др. Результаты открытого многоцентрового проспективного клинического исследования эффективности, безопасности и фармакокинетики мороктокога альфа у детей в возрасте от 6 до 12 лет с гемофилией А. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 236–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-236-245
21. Тимофеева М.А., Лебедев В.В., Плаксина О.И. и др. Эффективность и безопасность мороктокога альфа в открытом многоцентровом проспективном клиническом исследовании у детей от 2 до 6 лет с тяжелой формой гемофилии А. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (6): 154–61. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
22. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13 (4): 39–49.
23. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14 (1): 65–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-65-75
24. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14 (2): 50–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-50-58
25. Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (4): 20–32. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32
26. Андреева Т.А., Лебедев В.В., Вдовин В.В. и др. Результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного исследования нонокга альфа у детей от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 193–201. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-193-201
27. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. и др. Исследование иммуногенности российского рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных гемофилией А, осложненной развитием ингибиторов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 206–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-206-215
28. Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 182–7. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
29. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 545–53. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
30. Wang C., Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): 414–9. DOI: 10.1111/hae.13432
31. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020; 19 (3): 131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138
32. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
33. Shapiro A.D., Anghaisuksiri P., Astermark J. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019; 134 (22): 1973–82. DOI: 10.1182/blood.2019001542
34. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
35. Петров В.Ю., Вдовин В.В., Свиринов П.В. и др. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (4): 105–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108
36. Делягин В.М. Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии. *Врач*. 2021; 32 (7): 11–6. DOI: 10.29296/25877305-2021-07-02
37. Batty P., Lillicrap D. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *Hemasphere*. 2021; 5 (3): e540. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000540
38. Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019; 133 (5): 407–14. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720
39. Григорьев К.И., Сосков Г.И., Григорьева А.А. и др. Гемофилия у детей: эффективность физиотерапевтических факторов в комплексном лечении. *Медицинская помощь*. 2008; 6: 34–8.
40. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюди-мед, 2006; 215 с.
41. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 (2): 70–4. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74

References

1. Romyantsev A.G., Romyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. М.: GEOTAR-Media, 2012; 140 p. (in Russ.).
2. Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S. et al. Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019; 6 (2): 48–53 (in Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53
3. Mannucci P.M. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
4. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019; 17 (6): 344–51. URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia>
5. Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. М.: National Hematological Society, 2018; 34 p. (in Russ.). URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf
6. Feng D., Stafford K.A., Broze G.J. et al. Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (12): 2176–8. DOI: 10.1111/jth.12421
7. Berntorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012; 379 (9824): 1447–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2
8. Markova I.V., Shvetsov A.N., Bykova T.A. et al. Implementation of permanent venous access systems in children with hemophilia: experience of one center. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (3): 41–6 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-41-46
9. Richards M., Williams M., Chalmers E. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010; 149: 498–507. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x
10. Kudlay D.A. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
11. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 p. (in Russ.).
12. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.).
13. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).
14. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5 (3): 60–73 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73
15. Vdovin V.V., Kosinova M.V., Kalinina E.V. et al. Specificity of the moroctocog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 159–69 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-159-169
16. Davydkin I.L., Kurtov I.V., Gergel Yu.A. et al. Estimation of hemorrhagic syndrome in patients with hemophilia A during prophylactic and on demand treatment with Octofactor. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (4): 88–93 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-88-93
17. Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Belyaeva S.S., et al. The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019; 6 (2): 30–47 (in Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-30-47
18. Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L. et al. The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (1): 61–70 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70

19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood*. 2015; 126 (23): 4703. DOI:10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
20. Timofeeva M.A., Andreeva T.A., Vdovin V.V. et al. Results of the open multicenter prospective clinical study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of moroctocog alfa in 6 to 12 year old children with hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (2): 236–45 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-236-245
21. Timofeeva M.A., Lebedev V.V., Plaksina O.I. et al. Efficacy and safety of moroctocog alfa in an open, multicenter, prospective, clinical study in children 2 to 6 years of age with severe hemophilia A. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (6): 154–61 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-154-161
22. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2014; 13 (4): 39–49 (in Russ.).
23. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015; 14 (1): 65–75 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-65-75
24. Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficacy and safety of innonafactor in on-demand treatment of patients with severe and moderate hemophilia B: results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015; 14 (2): 50–8 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-50-58
25. Andreeva T.A., Davydkin I.L., Mamaev A.N. et al. Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (4): 20–32 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32
26. Andreeva T.A., Lebedev V.V., Vdovin V.V. et al. Results of open, prospective, multicenter, noncomparative study of nonacog alpha pharmacokinetics, efficacy and safety in children aged 2–12 years with severe and moderate hemophilia B. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2022; 101 (1): 193-201 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-193-201
27. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A. et al. Immunogenicity study of the russian recombinant activated coagulation factor VIII in hemophilia A patients with inhibitors. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (2): 206–15 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-206-215
28. Zharkov P.A. Modern possibilities of substitution therapy and hemophilia A prevention in children. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021; 100 (2): 182-7 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
29. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 545–53. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
30. Wang C., Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): 414–9. DOI: 10.1111/hae.13432
31. Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Modern approaches in hemophilia therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19 (3): 131–8 (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138
32. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
33. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019; 134 (22): 1973–82. DOI: 10.1182/blood.2019001542
34. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
35. Petrov V.Yu., Vdovin V.V., Svirin P.V. et al. The problem of obstructed venous access in children with hemophilia A and how to solve it. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2019; 98 (4): 105–8 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-105-108
36. Delyagin V. Genetically determined deficiency of clotting factors and opportunities of modern substitutional therapy. *Vrach*. 2021; 32 (7): 11–6 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2021-07-02
37. Batty P., Lillicrap D. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *Hemasphere*. 2021; 5 (3): e540. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000540
38. Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019; 133 (5): 407–14. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720
39. Grigoriev K.I., Soskov G.I., Grigoryeva A.A. et al. Hemophilia in children: effectiveness of physiotherapeutic factors in complex treatment. *Meditsinskaya pomoshch*. 2008; 6: 34–8 (in Russ.).
40. Andreev Yu.N. Multiple hemophilia. M.: Newdia-med, 2006; 215 p. (in Russ.).
41. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., et al. Experience of joint replacement in the management of haemophilic arthropathy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2017; 62 (2): 70–4 (in Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74

HEMOPHILIA: THE ROLE OF NATIONAL DRUGS FOR SUBSTITUTION THERAPY IN PEDIATRIC MEDICAL PRACTICE

Professor **K. Grigoryev**, MD; **T. Plahuta**, Candidate of Medical Sciences;
A. Solovieva, Candidate of Medical Sciences; **E. Vartapetova**, Candidate
of Medical Sciences;
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Hemophilia is one of the most common genetically determined blood clotting disorders. The disease manifests itself in early childhood and clinically has two of the most common variants of the disease: hemophilia A – deficiency of factor (F) VIII, and hemophilia B – deficiency of FIX. Diagnostics requires obligatory laboratory confirmation of the genetic absence or decrease in the concentration of FVIII for hemophilia A and FIX for hemophilia B. Introduction in recent years into practice of domestic recombinant coagulation factors – moroctocog alfa (BDDrFVIII), nonacog alfa (rFIX) and eptacog alfa (activated) (rFVIIa) made it possible to significantly optimize substitution therapy in children with hemophilia, and in the face of growing Western sanctions, to provide Russian children with the necessary means of emergency care and prevention, which are not inferior to the best foreign analogues. Their high therapeutic efficacy and low immunogenicity have been proven. New therapeutic principles include non-factorial drugs and gene therapy options for both hemophilia A and hemophilia B.

Key words: hemophilia, children, diagnostics, moroctocog alfa, nonacog alfa, eptacog alfa (activated).

For citation: Grigoryev K., Plakhuta T., Solovieva A. et al. Hemophilia: the role of national drugs for substitution therapy in pediatric medical practice. *Vrach*. 2022; 33 (4): 43–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06>

Об авторax/About the authors: Grigoryev K.I. ORCID: 0000-0002-1741-7246