

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-12>

## Применение рекомбинантного фактора свертывания крови IX при оперативном лечении больного с тяжелой формой гемофилии В

**И. Давыдкин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**И. Куртов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**С. Ардагов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**Ю. Ким**<sup>1</sup>,

**А. Шустер**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,

**Д. Кудлай**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Борозинец**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>АО «ГЕНЕРИУМ», Москва

**E-mail:** dagi2006@rambler.ru

*Гемофилия В относится к наследственным коагулопатиям, связанным с дефицитом фактора свертывания крови IX. При необходимости оперативного лечения пациенты получают заместительную терапию препаратами, содержащими IX фактор свертывания крови. В Российской Федерации действует государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг., направленная на увеличение производства и обеспеченности отечественными жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами, в том числе для лечения гемофилии А и В. Впервые описан клинический пример эффективного применения рекомбинантного фактора свертывания крови IX (Иннонафактор, нонаког альфа, АО «ГЕНЕРИУМ») при оперативном лечении закрытого перелома средней трети правой плечевой кости со смещением отломков у больного с тяжелой формой гемофилии В.*

**Ключевые слова:** гематология, гемофилия В, рекомбинантный фактор свертывания крови IX, закрытый перелом средней трети правой плечевой кости, остеосинтез правой плечевой кости.

**Для цитирования:** Давыдкин И., Куртов И., Ардагов С. и др. Применение рекомбинантного фактора свертывания крови IX при оперативном лечении больного с тяжелой формой гемофилии В // Врач. – 2019; 30 (5): 62–65. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-12>

Гемофилия В – наследственное заболевание, связанное с дефицитом фактора свертывания крови IX. Гемофилия В встречается с частотой 1 случай на 30–50 тыс. жителей мужского пола. Пациенты с данным заболеванием пожизненно получают заместительную терапию препаратами фактора свертывания крови IX в профилактическом режиме или при возникающих кровотечениях [1–4]. В России применяются различные концентраты плазматических факто-

ров свертывания крови IX, в том числе и для оперативного лечения больных гемофилией В [4–6]. В целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) от 15.04.14 №305 была утверждена государственная программа РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Реализация программы в рамках стратегии «Фарма-2020» направлена на увеличение производства и обеспеченности отечественными жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами, в том числе для лечения редких заболеваний, включая гемофилию А и В [7, 8].

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Минздрава России в качестве исследовательского центра принимал активное участие в клинических исследованиях российских рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови VIII [9–11], а также фактора свертывания крови IX [12–16]. Клинические исследования российских биопрепаратов для лечения гемофилии проводились и были представлены в соответствии с регламентированными нормативами и общепринятыми правилами [17–19]. С 2018 г. в соответствии с программой «12 высокотехнологичных направлений» в России доступен препарат рекомбинантного фактора свертывания крови IX Иннонафактор (международное непатентованное название – нонаког альфа) (АО «ГЕНЕРИУМ»). Данный препарат является первым рекомбинантным фактором свертывания крови IX, который стал использоваться в гематологической практике в России. В ходе его клинических исследований не оценивались его эффективность и безопасность при хирургических вмешательствах. В литературе информации о применении препарата нонаког альфа в операционном и послеоперационном периодах недостаточно. Его применение при хирургическом лечении больных с костно-мышечной травмой является новым для гематологической службы Самарской области.

Целью наблюдения было показать возможность эффективного применения препарата рекомбинантного фактора свертывания крови IX Иннонафактор (АО «ГЕНЕРИУМ») при оперативном лечении больного с костной травмой в клиниках СамГМУ Минздрава России.

### Приводим клинический пример

*Больной Е., 25 лет, был госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение №1 Клиники СамГМУ 11.03.19 с жалобами на боль, отек и деформацию средней трети правого плеча, ограничение движений в правом плечевом и локтевом суставах.*

*Из анамнеза заболевания установлено, что около 3 нед назад пациент упал на улице и получил травму правой руки. Пациент с рожде-*

ния болеет тяжелой формой гемофилии В. Амбулаторно получает препарат нонаког альфа (Иннонафактор, АО «ГЕНЕРИУМ») в режиме профилактики. После травмы дома ввел себе 6000 ЕД препарата рекомбинантного фактора свертывания крови IX. За медицинской помощью обратился самостоятельно по месту жительства. Была произведена гипсовая иммобилизация и пациент был направлен в Клинику СамГМУ Минздрава РФ. Госпитализирован в отделение травматологии и ортопедии №1 в плановом порядке. До госпитализации в отделение пациент амбулаторно получал нонаког альфа в режиме профилактики по 3000 ЕД 2–3 раза в неделю. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Внутренние органы – без патологии. Масса тела пациента – 85 кг. При осмотре верхняя правая конечность иммобилизована гипсовой лонгетой. После снятия лонгеты отмечен отек верхней средней трети правого плеча и плечевого сустава. Пальпация данной области резко болезненная. Симптом осевой нагрузки положительный. Определяются крепитация костных отломков, патологическая костная подвижность. Объем активных и пассивных движений в правом плечевом и правом локтевом суставах резко снижен, движения сопровождаются усилением боли. Пульсация периферических сосудов сохранена, симметрична. Периферическая чувствительность сохранена. На рентгенограмме правого плечевого сустава от 04.03.19: нарушение костной целостности в средней трети правой плечевой кости со смещением отломков.

Диагноз: гемофилия В, тяжелое течение; закрытый застарелый перелом средней трети правой плечевой кости со смещением отломков.

При обследовании системы крови выявлено: Нб – 131 г/л, эр. –  $4,89 \cdot 10^{12}/л$ , л. –  $8,61 \cdot 10^9/л$ , тр. –  $271 \cdot 10^9/л$ , лимф. – 32,7%, мон. – 10,2%, нейтрофильные гранулоциты – 57,1%. В гемостазиограмме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 88,4 с (норма – 28–40 с), протромбиновый индекс – 98% (норма – 70–120%), фибриноген – 3,8 г/л. Уровень фактора IX –  $<1\%$ , ингибиторы к фактору IX не выявлены.

14.03.19 пациенту выполнена операция остеосинтеза правого плеча пластиной, винтами. За 30 мин до операции внутривенно струйно был введен нонаког альфа в дозе 10 000 ЕД. Доза препарата рассчитана по формуле для повышения уровня дефицитного фактора до 80–100% у больного с гемофилией В при необходимости оперативного вмешательства. По формуле

массу тела пациента умножают на необходимый уровень фактора свертывания крови и коэффициент 1,2. Описание операции: произведен линейный разрез кожи по передненаружной поверхности правого плеча. Мягкие ткани тупо и остро разъединены до плечевой кости. Отмечается поперечный оскольчатый перелом средней трети правого плеча со смещением. В нижней трети плеча выделен лучевой нерв, взят на резиновую держалку. С техническими сложностями выполнена репозиция отломков. Пластина отмоделирована по кости. Произведен остеосинтез пластиной, винтами. Остеосинтез стабилен. Лучевой нерв отделен от пластины мягкими тканями. Произведено послойное ушивание, наложена асептическая повязка. Во время операции выраженность кровотечения не отличалась от таковых у обычных пациентов (без сопутствующей гемофилии).

В дальнейшем пациент получал нонаког альфа в дозе 10 000 ЕД 1 раз в 18 ч еще 2 дня, далее – по 6000 ЕД 1 раз в 18 ч до снятия швов 27.03.19. Доза 6000 ЕД рассчитана для поддержания активности фактора свертывания крови IX на уровне до 60%. Во время перевязок повышенной кровоточивости не отмечалось. На фоне введения препарата нонаког альфа показатель АЧТВ составлял 37,1–45,8 с. АЧТВ определяли непосредственно перед введением препарата нонаког альфа.

28.03.19 больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога и травматолога по месту жительства. Рекомендованы: лечебная физкультура по Древинг–Гориневской; рентгенологический контроль правого плеча в 2 проекциях через 10 нед с консультацией травматолога; прием препаратов кальция и витамина D внутрь. Даны рекомендации по профилактическому введению препарата нонаког альфа в дозе 3000 ЕД внутривенно струйно 2–3 раза в неделю.

При гемофилии поражение опорно-двигательного аппарата может быть связано как с прогрессирующим болезнью, так и с травматическим повреждением разных его отделов. Можно выделить 3 типа хирургических вмешательств у больных гемофилией: реконструктивно-восстановительные, сберегательные и ампутации [20]. Реконструктивно-восстановительные операции, включающие в себя остеосинтез трубчатых костей (производятся преимущественно в плановом порядке); их цель – восстановление одной или нескольких функций пораженной конечности, профилактика развития повторных гемартрозов, тяжелых артропатий, а в ряде случаев – и псевдоопухолей. В настоящее время достаточный уровень обеспечения пациентов с гемофилией В препаратами фак-

торов свертывания крови IX позволяет производить оперативные вмешательства разной степени сложности. Данное наблюдение демонстрирует возможность безопасного применения рекомбинантного фактора свертывания крови IX (нонаког альфа) у пациента с гемофилией В при оперативном лечении костной травмы. Применение указанного препарата в необходимых дозах обеспечивает адекватный гемостаз в ходе оперативного лечения и способствует своевременной выписке пациента.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература/Reference

- Colvin B., Astermark J., Fischer K. et al. European principles of Haemophilia care // Haemophilia. – 2008; 14: 361–74.
- De Moerloose P., Fischer K., Lambert T. et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia // Haemophilia. – 2012; 18: 319–25.
- Srivastava A., Brewer A., Mause-Bunschoten E. et al. Guidelines for the management of hemophilia (WFH) // Haemophilia. – 2013; 19: e1–e47.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В. и др. / М., 2018; с. 333–57 [Zozulja N.I., Kumszkova M.A. Protokol diagnostiki i lechenija gemofilii. V kn.: Algoritmy diagnostiki i protokoly lechenija zabolevanij sistemy krovi. Abramova A.V., Abdullaev A.O., Azimova M.H., Al'-Radi L.S., Biderman B.V. et al. / M., 2018; p. 333–57 (in Russ.)].
- Основы клинической гемостазиологии и гемореологии: монография. Под ред. И.Л. Давыдкина, А.П. Момота, Н.И. Зозули, Е.В. Ройтмана / Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017 [Osnovy klinicheskoj gemostaziologii i gemoreologii: monografija. Pod red. I.L. Davydkina, A.P. Momota, N.I. Zozulji, E.V. Rojtmana / Samara: ООО ИПК «Samarskaja Gubernija», 2017 (in Russ.)].
- Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006; 18–74 с. [Protokol vedenija bol'nyh «Gemofilija». Problemy standartizacii v zdравоохранenii. 2006; 18–74 p. (in Russ.)].
- Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы [Электронный ресурс]: Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы / М.: Минпромторг России, 2014. Режим доступа: [http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm\\_02.06.14.pdf](http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf), свободный. – Загл. с экрана. [Gosudarstvennaja programma «Razvitie farmaceuticheskoj i medicinskoj promyshlennosti» na 2013–2020 gody [Elektronnyj resurs]: Osnovnye dannye po gosudarstvennoj programme «Razvitie farmaceuticheskoj i medicinskoj promyshlennosti» na 2013–2020 gody / M.: Minpromtorg Rossii, 2014. Rezhim dostupa: [http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm\\_02.06.14.pdf](http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf), svobodnyj. – Zagl. s jekrana (in Russ.)].
- Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019; 98 (1): 9–17 [Kudlaj D.A. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B // Peditria. Journal named after G.N. Speransky. – 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.)].
- 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) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2013; 12 (2): 30–7 [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 // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.)].
- Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2013; 12 (3): 29–37 [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., et al. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2013; 12 (3): 29–37 (in Russ.)].
- 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) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2013; 12 (4): 31–7 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency 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 // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.)].
- 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) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2014; 13 (4): 39–49 [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 // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2014; 13 (4): 39–49 (in Russ.)].
- 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) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2015; 14 (1): 65–75 [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 // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2015; 14 (1): 65–75 (in Russ.)].
- 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) // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиат. – 2015; 14 (2): 50–8 [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial // Voпр. gematol. onkol. i immunopatol. v pediat. – 2015; 14 (2): 50–8 (in Russ.)].
- 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 [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 // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. – 2017; 4 (4): 20–32 (in Russ.)].
- Davydkin I., Andreeva T., Zorenko V. et al. Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B // Blood. – 2015; 126 (23): 4690.
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. 2016; 714 с. Режим доступа: [https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd\\_21112016\\_89](https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89), свободный. – Загл. с экрана. [Pravila provedenija issledovanij biologicheskikh lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza. 2016; 714 s. Rezhim dostupa: [https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd\\_21112016\\_89](https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89), svobodnyj. – Zagl. s jekrana (in Russ.)].
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014; 1: 21–36 [Ivanov R., Sekarjova G., Kravcova O. et al. Guidelines of research biosimilar drugs // Farmakokinetika i farmakodinamika. – 2014; 1: 21–36 (in Russ.)].

19. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях / М.: Практическая медицина, 2011; 39 с. [Мамаев А.Н., Kudlaj D.A. Vizualizacija dannyh v prezentacijah, otchetah i issledovanijah / М.: Prakticheskaja medicina, 2011; 39 p. (in Russ.)].

20. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия / М.: Ньюдиамед, 2006; 232 с. [Andreev Yu.N. Mnogolikaja gemofilija / М.: N'judiamed, 2006; 232 p. (in Russ.)].

## **USE OF RECOMBINANT COAGULATION FACTOR IX IN THE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH SEVERE HEMOPHILIA B**

*Professor I. Davydkin, MD1; I. Kurtov, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; S. Ardatov, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; Yu. Kim<sup>1</sup>, A. Shuster, Candidate of Biological Sciences<sup>2</sup>; Professor D. Kudlay, MD2; A. Borozinets, Candidate of Medical Sciences<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Samara State Medical University*

*<sup>2</sup>AO «GENERIUM», Moscow*

*Hemophilia B is one of the inherited coagulopathies associated with coagulation factor IX deficiency. If there is a need for surgical treatment, patients receive replacement therapy with drugs containing IX coagulation factor. In the Russian Federation, there is a state program «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry» for 2013–2020, aimed at increasing the production and availability of Russian vital and essential medicines, including those for the treatment of hemophilia A and B. A clinical example of the effective use of recombinant coagulation factor IX (Innonafactor, nonacog alfa, AO «GENERIUM») is described for the first time in the surgical treatment of closed right humeral mid-shaft fracture with displaced fragments in a patient with severe hemophilia B.*

**Key words:** *hematology, hemophilia B, recombinant coagulation factor IX, closed right humeral mid-shaft fracture, osteosynthesis of the right humerus.*

**For citation:** *Davydkin I., Kurtov I., Ardatov S. et al. Use of recombinant coagulation factor IX in the surgical treatment of a patient with severe hemophilia B // Vrach. – 2019; 30 (5): 62–65. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-12>*