

ORGANIZATIONAL AND MANAGEMENT SOLUTIONS TO CONTROL THE SPREAD OF COVID-19

A. Trunin¹; I. Chudinov²; V. Lebedeva¹; D. Aleshina¹; A. Ilina¹; Ya. Shirobokov²; A. Melerzanov^{1,3}, Candidate of Medical Sciences

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudnyi

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow

The progressive spread of the COVID-19 pandemic has required the urgent development of temporary clinical recommendations for the treatment of patients, as well as algorithms for hospitalization, and protocols for laboratory and clinical examinations. In addition, the important health care tasks are to implement organizational measures aimed at mitigating the spread of the infection, such as the introduction of quarantine measures, a mask regime, vaccination, and the standardization of testing methods for coronavirus infection. The purpose of this review is to consider the existing methods and algorithms for the implementation of the above measures. The paper considers the temporary clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia for the prevention, containment, diagnosis, and treatment of the novel coronavirus infection, as well as the published studies of testing methods for COVID-19, the results of clinical trials of drugs used in its treatment, and independent reviews of some of the currently presented vaccines. Based on the described methods and approaches, conclusions are drawn about the inconsistency of the effectiveness of various treatment approaches, hospitalization algorithms, and organizational measures.

Key words: infectious diseases, health care organization, SARS-CoV-2, vaccination, quarantine, mask regime, hospitalization algorithms, medications, testing for COVID-19.

For citation: Trunin A., Chudinov I., Lebedeva V. et al. Organizational and management solutions to control the spread of COVID-19. *Vrach. 2021*; 32 (7): 5–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-01>

Об авторах/About the authors: Trunin A.O. ORCID: 0000-0002-7077-0559; Chudinov I.K. ORCID: 0000-0002-7527-9849; Lebedeva V.O. ORCID: 0000-0001-7171-4789; Aleshina D.A. ORCID: 0000-0002-2624-5255; Ilina A.A. ORCID: 0000-0002-8167-7413; Melerzanov A.V. ORCID: 0000-0002-4749-5851

13-15 октября 2021

Место проведения:
Волгоград Арена
пр. Б.И. Ленина, 76

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицкая ярмарка"

XXXII специализированная межрегиональная выставка

ВОЛГОГРАД МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция

ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru

Выставочный центр "Царицкая ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-02>

Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии

В.М. Делягин, доктор медицинских наук, профессор Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва
E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Наиболее клинически значимыми и распространенными генетически детерминированными нарушениями свертывания крови являются гемофилия А – дефицит фактора (F) VIII, и гемофилия В – дефицит FIX. Диагностика основана на анамнезе, характере, локализации и длительности кровотечения, в основном – на лабораторных исследованиях. Типично увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, отсутствие или снижение концентрации FVIII для гемофилии А и FIX – для гемофилии В. Оптимальным выбором терапии является применение рекомбинантных факторов свертываемости. Отечественные рекомбинантные факторы Октофактор (rFVIII) и Иннонафактор (rFIX) не уступают зарубежным аналогам, характеризуются высокой терапевтической эффективностью и низкой иммуногенностью.

Ключевые слова: гемофилия, распространенность, клиника, диагностика, лечение.

Для цитирования: Делягин В.М. Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии. *Врач. 2021*; 32 (7): 11–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-02>

Гемостаз – классическая система «сдержек и противовесов», обеспечивающая жидкое состояние крови без кровоточивости, способность крови локально коагулироваться при повреждении стенок сосудов без системной реакции с samozавершением процесса при остановке кровотечения с последующим фибринолизом при репарации повреждения. Система гемостаза построена из 5 компонентов, внутри которых есть множество анатомофункциональных структур:

- кровеносные сосуды;
- тромбоциты;
- плазменные факторы коагуляции;
- ингибиторы плазменных факторов;
- система фибринолиза [1].

Генетически детерминированная склонность к кровоточивости – гетерогенная группа состояний, характеризующихся продолжительными кровотечениями, обусловленных количественным или качественным дефицитом плазменных или тромбоцитарных факторов (F) свертывания. В этой группе наиболее клинически значимыми и распространенными тяжелыми геморрагическими заболеваниями являются гемофилия А («классическая»), дефицит антигемофильного глобулина, FVIII; код по Международной классификации болезней

10-го пересмотра – МКБ-10 – D66), гемофилия В (дефицит FIX, код по МКБ-10 – D67), гемофилия С – недостаточность FXI [2].

Патофизиология гемофилии. FVIII и FIX формируют комплекс с фосфолипидами и кальцием, активирующий FX. *In vitro* FX активируется комплексом FVIII и FIX или тканевым фактором и FVII. *In vivo* комплекс тканевого фактора и FVII активируют FIX, запуская процесс свертывания. Гемофилия А и В (дефицит FVIII и FIX) наследуются Х-сцепленно. Таким образом, все сыновья от мужчины, страдающего гемофилией, будут здоровы, а дочери будут носителями признака без клинической картины. У сыновей женщины-носительницы признака в 50% случаев развивается гемофилия, а 50% дочерей – носительницы дефектного гена (Z14.01 – бессимптомные носители гемофилии А). Концентрация фактора свертывания у гетерозигот колеблется около 50% нормы, в подавляющем большинстве случаев клинически значимых кровотечений у них нет. Значительный риск кровотечений присущ гомозиготам. Но это упрощенные теоретические расчеты. При дефиците факторов VIII или IX прогноз у гомозигот отягощается феноменом инактивации Х-хромосомы. Суть данного феномена в том, что у женщин, имеющих набор XX, только одна Х-хромосома активна, другая оказывается в той или иной степени неактивной. В каждой клетке выбор активной и неактивной хромосомы (с дефектным геном или нормальным) случаен. Поэтому у различных носительниц дефектной Х-хромосомы концентрация FVIII или FIX значительно варьирует в зависимости от соотношения активной или неактивной (с дефектным или нормальным геном) хромосомы. В результате часть женщин, казалось бы, только носительниц, но никак не манифестантов заболевания, страдают склонностью к кровотечениям [3]. Расстройство чаще выявляется в период становления менструальной функции, реже – в родах (Z14.02 – симптомные носители гемофилии А).

В норме после травмы тромбоциты агрегируются, пролизываются нитями фибрина, завершается формирование тромба, останавливающее дальнейшее кровотечение. При гемофилии А и В формирование тромба идет с опозданием, медленно, сам тромб рыхлый, неплотный за счет неспособности тромбина уплотнить конгломерат тромбоцитов. Вместо тромба формируется рыхлый мягкий сгусток. При неконтролируемом кровотечении в закрытую полость (в сустав) крово-

течение останавливается по принципу тампонады. При кровотечении из поверхностных тканей кровопотеря может быть очень значительной, рецидивирующей за счет лизиса неплотного тромба или при минимальной бытовой травме, которая была бы абсолютно незаметна при нормальном гемостазе.

Клиническая картина. Чем более выражен дефицит FVIII и FIX, тем раньше манифестирует гемофилия. FVIII и FIX трансплацентарно не передаются. Кровотечения возможны уже у новорожденного (особенно при вакуум-экстракции), в крайне тяжелых случаях – внутриутробно [2]. У 2% новорожденных с гемофилией регистрируются внутричерепные кровоизлияния с 10% вероятностью рецидивирования. При тяжелых вариантах гемофилии патологические кровотечения (внутримышечные, гемартрозы, появляются уже на первом году жизни), у 10% – на 2–3-м году жизни после выхода ребенка из-под плотной опеки и первых бытовых травм (внутримышечные, длительные кровотечения после циркумпизии, рассечения уздечки языка). Для гемофилии очень характерны гемартрозы. Кровоизлияние в сустав может быть после травмы, нередко спонтанное, без провокации. Самые первые кровоизлияния чаще случаются в полость голеностопного сустава, у детей более старшего возраста – в коленный и локтевой. Первый признак кровоизлияния в полость сустава – местное повышение температуры и ощущение покалывания. Поэтому у детей младшего возраста гемартроз фиксируют по боли, опуханию сустава, ограничению движений, дети старшего возраста, ориентируясь на локальную гипертермию, нередко жалуются на гемартроз раньше, чем это может заметить врач. Повторные кровоизлияния в сустав часто случаются именно в тот же, что и предыдущий раз (сустав-мишень) – поражение слизистой после кровоизлияния создает условия для последующих гемартрозов.

Клинически хорошо диагностируются кровоизлияния в поверхностные мышцы (боль, увеличение объема); кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу сопровождаются нечеткими болями в паховой области. В то же время большой объем мышцы позволяет депонироваться в ней большому объему крови вплоть до гиповолемии (обморок, шок). Типично положение внутренней ротации согнутого бедра. Диагноз кровотечения в *m. iliopsoas* быстро подтверждается при эхографии или компьютерной томографии. Фатальными могут оказаться кровотечения в полость черепа, верхние дыхательные пути, наружные кровотечения при травмах.

У людей с концентрацией FVIII или FIX >5%, как правило, нет спонтанных кровотечений. Заболевание манифестирует длительным кровотечением после минимальной травмы, стоматологического вмешательства. Возраст манифестации гемофилии, место и выраженность кровотечения во многом определяются концентрацией факторов свертывания (табл. 1).

Диагностика и дифференциальная диагностика строится на анамнезе, характере, локализации и длительности кровотечения. В 30–50% случаев нет указаний на семейный вариант кровоточивости. Однако в странах, где при заключении браков некоторые семейные

Тяжесть гемофилии и клиническая картина [4]			
The severity of hemophilia and its clinical presentation [4]			
Характеристики процесса	Тяжелая форма (50–70% всех случаев)	Средней степени тяжести (10% всех случаев)	Легкая (30–40% всех случаев)
Активность FVIII или FIX (норма – 50–150%), %	<1	1–5	>5
Возраст манифестации	От рождения до 2 лет	Дети, подростки	Подростки, взрослые
Частота кровотечений	Раз в 2–4 мес	4–6 в год	Редко
Клинические проявления	Гемартрозы, внутримышечные кровотечения, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, гематурия	Гемартрозы, внутримышечные кровотечения, после минимальных травм, кровотечения после стоматологических вмешательств. Спонтанные – редко	Посттравматические кровотечения (в том числе стоматологические)

связи не являются препятствием или даже поощряются, 70% детей с нарушениями свертываемости крови рождаются от близкородственных браков (табл. 2) [5, 6].

Клиническая картина гемофилии А или В, особенно при нетяжелых вариантах, различается несущественно, поэтому основное значение в диагностике имеют лабораторные исследования (табл. 3) [4, 6].

Для гемофилии типично увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, соответственно, отсутствие или снижение концентрации FVIII – для гемофилии А, FIX – для гемофилии В.

Лечение общее. Гемофилия – пожизненное инвалидизирующее заболевание, поэтому необходимо комплексное лечение, желательное – в специализированном центре с междисциплинарным и межпрофессиональным взаимодействием. В устойчивую команду должны быть включены специфически подготовленные педиатр и (или) терапевт,

стоматолог, акушер-гинеколог, генетик, психолог, социальный работник. В развитых странах, где активно применяются лечебные и профилактические введения рекомбинантных факторов свертывания крови (например, Октофактор или Иннонафтор), гематолог реже привлекает в команду хирурга-ортопеда.

Принципиально важны общие профилактические мероприятия, снижающие риск кровотечений. На первом месте – профилактика травм. Должны быть исключены все контактные и боевые виды спорта (бокс, футбол, хоккей, регби), нежелательны – волейбол, баскетбол и т.д. Относительно безопасными можно признать бег, велосипед, лыжи (только при наличии защитного шлема), плавание. Неоднозначно воспринимается ношение защитного шлема вне занятий спортом. Существует мнение, что постоянное ношение шлема (кроме сна) показано детям в возрасте 1–3 лет с тяжелой формой гемофилии. В этом возрасте дети учатся ходить, неустойчи-

Основные характеристики врожденных синдромов кровоточивости (по С. Hayward [7] с изм.)

Таблица 2

The main characteristics of congenital bleeding syndromes (according to C. Hayward [7] with changes)

Table 2

Нарушения	Принципиальные характеристики
Дефицит или нарушение функции фибриногена	Вариации от минимальной и умеренной гипофибриногенемии до тяжелой афибриногенемии. Дисфибриногенемия, нарушение функции фибриногена, может протекать с кровотечениями и (или) тромбозами. Вероятны сочетания с гипофибриногенемией
X-сцепленные коагулопатии (гемофилии)	Клиническая картина определяется степенью дефицита. Дефицит FVIII встречается значительно чаще, чем дефицит FIX. Низкая концентрация FVIII требует исключения болезни Виллебранда
Редкие варианты дефицита факторов свертываемости	Возможен дефицит факторов свертываемости II, V, VII, X, XI. Тяжесть заболевания определяется степенью дефицита. Генетически определенный дефицит нескольких факторов одновременно (например, V и VIII, или дефицит нескольких K-зависимых факторов с нарушением γ -карбоксилирования) очень редок. Исключается исследованием комплекса факторов свертываемости
Болезнь Виллебранда	Возможны дефекты фактора количественные (тип 1 или тяжелый тип 3), качественные (типы 2A и 2B)
Дефекты фибринолиза	Нарушения функции (дефицит α_2 -антиплазмина или PAL-1), тромбоцитарные нарушения (избыточная экспрессия плазминогенного активатора урокиназы в мегакариоцитах)
Нарушения тромбоцитов	Нарушения количества и (или) функции – дефект мембранных рецепторов адгезии протеинов (тромбастиения Гланцмана) или агонистов (дефицит P2Y ₁₂). Дефекты секреции или сигнальных путей (очень часто). Нарушения цитоскелета. Недостаточность пула хранения (синдром серых тромбоцитов, дефицит плотных гранул). Нарушение функции прокоагуляции (синдром Скотта)
Нарушения сосудистой стенки (коллагеновые сосудистые расстройства)	Синдром Элерса–Данлоса, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия. Для них же имеет значение тромбоцитарный и, в меньшей степени, плазменный механизм

Основные практически значимые дифференциально-диагностические признаки различных геморрагических состояний

Таблица 3

The main practically significant differential diagnostic signs of various hemorrhagic conditions

Table 3

Вид геморрагического состояния	Возможная нозологическая форма	Количество тромбоцитов	Длительность кровотечения	Время свертывания крови
Коагулопатии	Гемофилия	Норма	НЕ изменена	<i>Увеличено</i>
Тромбоцитопении	«Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура»	<i>Снижено значительно</i>	<i>Увеличена</i>	НЕ изменено
Тромбоцитопатии	Некоторые формы тромбоцитопатий	Норма или незначительно снижено, изменена функция	Может быть увеличена	Может быть удлинено
Вазопатии	Геморрагический васкулит	Норма или повышено	НЕ изменена	НЕ изменено

Примечание. Курсивом указаны маркирующие признаки.

Note. The marking signs are italicized.

вы и часто падают. Тем не менее следует поощрять разумное стремление к подвижности, физическим нагрузкам. Страх травм и сопровождающая его гипокинезия выливаются в ожирение и остеопороз [7–9].

Необходимо приучить ребенка соблюдать гигиену полости рта, что уменьшает вероятность стоматологических вмешательств.

Гемофилия не сопровождается нарушениями иммунитета, поэтому должен выполняться календарь вакцинации, в том числе и вакцинация от гепатита А. Абсолютно показана вакцина от гепатита В, так как возможные кровотечения и операции с заместительной гемотерапией сопровождаются риском инфицирования гепатитом.

Инъекции предпочтительней выполнять подкожно, а не внутримышечно (снижается риск кровотечений), иглой калибра по шкале Gauge $\leq 25-27$ (внешний диаметр – 0,5–0,4 мм). После удаления иглы место инъекции следует прижать на 4–5 мин. Иммуногенность вакцины при подкожном введении такая же, как и при внутримышечном [10].

В связи со склонностью к кровоточивости следует исключить ацетилсалициловую кислоту. В меньшей степени на функцию тромбоцитов влияют избирательные блокаторы циклооксигеназы-2, но и их следует принимать с осторожностью.

Лечение кровотечений специфическое – введение факторов свертывания до достижения концентрации, останавливающей кровотечение (табл. 4). Оптимальной была бы возможность поддерживать уровень фактора свертывания, не позволяющего развиваться кровотечению (профилактическое лечение) [11, 12].

Исторически в качестве лечения изначально вводили плазму крови, затем – плазменный концентрат. При легких формах гемофилии А оправдано применение десмопрессина (неэффективен при гемофилии В). Со временем качество плазматических факторов (pdF) значительно повысилось за счет совершенствования отбора доноров, методов очистки плазмы и ее концентратов. Тем не менее сохраняется опасность передачи прионов и других патогенов. Плазматиче-

ские факторы заменяются рекомбинантными. Рекомбинантные факторы свертывания свободны от вирусов, бактерий, животных или человеческих белков, позволяют проводить профилактическое введение препарата. Доза, кратность и длительность введения определяются массой тела, локализацией и объемом кровотечения. При спонтанных гемартрозах плазменную концентрацию фактора свертывания доводят до 30% (30 МЕ/дл) от нормальной, при больших травмах, оперативных вмешательствах, внутричерепных кровотечениях плазменный уровень фактора свертывания доводят до $\geq 100\%$ (100 МЕ/дл).

Применение современных рекомбинантных FVIII и FIX (Октофактор и Иннонафактор) не только для экстренного, но и для профилактического лечения принципиально изменило прогноз. Такой тип лечения позволяет сохранить жизнь, предотвратить инвалидность, существенно повысить качество жизни.

Для лечения гемофилии А >10 лет применяется отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови FVIII (Октофактор) с удаленным В-доменом (В-domain deleted rFVIII–BDDrFVIII, мороктоког), что позволяет снизить вероятность появления ингибиторов. На протяжении многих лет по результатам многоцентровых исследований доказана высокая эффективность и безопасность применения Октофактора, сопоставимая с таковой зарубежных аналогов [13, 14]. У пациентов с тяжелой формой гемофилии А число спонтанных кровотечений при профилактическом лечении составило $1,4 \pm 2,9$ в год, что соответствует критериям легкой формы гемофилии. Не отмечено значимого повышения концентрации D-димеров. Принципиально важно, что титр ингибитора был либо нулевой, либо минимальный, непостоянный и у единичных пациентов. Высокая терапевтическая эффективность препарата Октофактор, низкая иммуногенность и аллергия, нетяжелые и редкие побочные явления позволяют с уверенностью рекомендовать препарат для широкой практики [15–17].

Для лечения гемофилии В рекомендуется rFIX Иннонафактор (нонаког альфа, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) – первый препарат, синтезированный в России, не уступающий по качеству и эффективности зарубежным аналогам. Длительный опыт применения Иннонафактора у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В убедительно показал хорошую переносимость, отсутствие токсического эффекта и угрозы тромбозов. В ходе использования не выявлено иммунных и аллергических реакций. Иннонафактор быстро накапливается в крови с постепенным выведением. В первые 15 мин после введения нормализуются активность FIX и активированное частичное тромбопластиновое время. Использование препарата Иннонафактор по требованию для остановки кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В безопасно и не сопровождается побочными реакциями [18–20].

Целевые показатели заместительной терапии факторами свертывания [8]

Таблица 4

Table 4

Targets of clotting factor replacement therapy [8]

Локализация кровотечения	Целевые показатели концентрации фактора свертывания, %	Доза рекомбинантного FVIII, МЕ/кг	Доза рекомбинантного FIX, МЕ/кг
Слизистая полости рта	>30	20	40
Носовое кровотечение	>30	20	40
Кровотечение в полость сустава или в мышцу	>50	30	50
Желудочно-кишечное кровотечение	>50	30	50
Кровотечение из мочеполовых путей	>50	50	75
Кровотечение в центральную нервную систему*	>100	75	125
Травма, хирургическое вмешательство	>100	75	125

Примечание. * – При подозрении на внутричерепное кровотечение рекомбинантный фактор вводится немедленно, до проведения рентгеновских исследований.

Note. * if intracranial bleeding is suspected, recombinant blood clotting factor is immediately administered before X-ray examinations.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время оптимальным в лечении пациентов с гемофилией А и В является применение отечественных рекомбинантных факторов свертывания, в частности, Октофактора и Иннонафактора. Препараты эффективны как в условиях применения по требованию при кровотечениях, так и для профилактического лечения. Использование rFVIII (Октофактор) и rFIX (Иннонафактор) существенно улучшает прогноз заболевания.

* * *

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Laffan M., Manning R. Investigation of Hemostasis. In: Bain B., Bates I., Laffan M. (Eds.) *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 12th Ed. Elsevier, 2017; p. 366–409.
- Scott P., Flood V. Hereditary Clotting Factor Deficiencies (Bleeding Disorders). In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K. (Eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Ed. 2020; p. 2594–9.e2
- Plug I., Mauser-Bunschoten E., Bröcker-Vriends A. et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006; 108 (1): 52–6. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3879
- Chitru M., Ozgonal B., Kulkarni D. Hemophilia and Related Conditions. In: Kellerman R., Rakek D. (Eds.) *Conn's Current Therapy*. 2021; p. 426–34.
- Abdulsalam A., Al-Rahal N., Ghiath Y. Inherited Bleeding Disorders in Pediatric Patients; experience of the national referral center in Iraq. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021; 37 (1): 96–100. DOI: 10.1007/s12288-020-01306-8
- Rathor B. Hemophilia. In: Ferri F. (Ed.) *Ferri's Clinical Adviser*. 2022; p. 728. e4–728.e7.
- Hayward C. Clinical Approach to the Patient with Bleeding or Bruising. In: Hoffman R., Silberstein L., Heslop H., Wietz J., Anastasi J. et al. (Eds.) *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th Ed. 2018; p. 1912–21.
- Carcao M., Moorehead P., Lillicarp D. Hemophilia A and B. In: Hoffman R., Benz E., Silberstein L., Heslop J., Weitz J., Anastasi J. et al. (Eds.) *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th Ed. 2018; p. 2001–22.
- Paola J., Montgomery R., Gill J. et al. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: Orkin St., Fisher D., Ginsburg D., Look Th., Lux S., Nathan D. (Eds.) *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th Ed. 2018; p. 1028–54.e9
- Ragni M., Lusher J., Koerper M. et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2000; 6 (2): 98–103. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00386.x
- 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. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detei i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika*. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 s. (in Russ.)].
- Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 272 с. [Gritsenko T.A., Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L. et al. *Bolezni krovi v ambulatornoj praktike*. Pod red. I.L. Davydkina. M.: GEOTAR-Media, 2020; 272 s. (in Russ.)]. DOI: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272
- 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 [Kudlay D.A.. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
- 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 [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.)].
- Давыдкин О.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). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (3): 29–37 [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (3): 29–37 (in Russ.)].
- 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 [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
- 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 [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
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.Ф., 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 [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.)].
- Shiller E., Petrov V., Svirin P. et al. Prophylactic Treatment with New Recombinant Factor IX Innonafactor (Russia) in Adolescent and Adult Patients with Hemophilia B. *Blood*. 2017; 130 (Suppl. 1): 4895.
- 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 [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.)].

GENETICALLY DETERMINED DEFICIENCY OF CLOTTING FACTORS AND OPPORTUNITIES OF MODERN SUBSTITUTIONAL THERAPY

Professor V. Delyagin, MD

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Hemophilia A – deficiency of factor (F) VIII, hemophilia B – deficiency of FIX are the most clinically significant and common genetically determined disorders of blood coagulation. Diagnosis is based on the history, nature, location and duration of bleeding and, mainly, on laboratory studies. Typical lengthening of the activated partial thromboplastin time, absence or decrease in the concentration of FVIII for hemophilia A and FIX for hemophilia B. The optimal choice of therapy is the use of recombinant coagulation factors. Domestic recombinant factors Octofactor (rFVIII) and Innonafactor (rFIX) are not inferior to foreign analogues, are characterized by high therapeutic efficacy and low immunogenicity.

Key words: hemophilia, prevalence, clinical picture, diagnosis, treatment.

For citation: Delyagin V. Genetically determined deficiency of clotting factors and opportunities of modern substitutional therapy. *Vrach*. 2021; 32 (7): 11–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-02>

Об авторах/About the authors: Delyagin V.M. ORCID: 0000-0001-8149-7669