

Статья поступила в редакцию 22.01.2019

#### Координаты для связи

Филатова Екатерина Александровна, к. м. н., врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова 26.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
Внутренние болезни

УДК 616.151.514-08

Т.В. Есенина, Е.А. Филатова,  
К.М. Мишкурова, Н.А. Федорова

ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»  
г. Благовещенск

#### АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Гемофилия – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) [5]. Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – рецессивный (болеют мужчины, а передатчики патологического гена – женщины). Причиной гемофилии является мутация гена, кодирующего FVIII (Xg28), или гена, кодирующего FIX(Xg27). Гемофилия А (дефицит VIII фактора свертывания) составляет 80-85% от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит IX фактора) составляет 15-20%.

Кровоизлияния в суставы, несущие основную опорную и двигательную функцию, при гемофилии приводят к развитию деформирующих артрозов и анкилозов крупных суставов (рис. 1 - 3) и инвалидизации пациентов. Серьезной проблемой таких больных является вторичный ревматоидный синдром аутоиммун-

---

**Резюме** Проведен анализ результатов лечения больных гемофилией, проживающих в Амурской области. В Амурском Регистре гемофилии состоит 48 больных; с гемофилией А – 40 и с гемофилией В – 8 человек; взрослых - 27 и детей - 21. С 2005 г. все больные гемофилией в Амурской области получают профилактическое лечение. Применяются, как плазменные, так и рекомбинантные препараты факторов. Профилактическая терапия позволила снизить частоту спонтанных кровотечений у таких больных на 98%. В группе пациентов, получающих индивидуализированную профилактику, общее число инфузий препарата значительно уменьшилось (на 1 введение в неделю или на 52 введения в год). Индивидуализация профилактики позволила повысить приверженность пациентов терапии, в том числе за счет возможности учитывать уровни их физической активности. Российский препарат FVIII мороктоког альфа по эффективности не уступает зарубежным аналогам и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при гемофилии А, в том числе и для индивидуальной терапии.

**Ключевые слова:** гемофилия, профилактика кровотечений, индивидуализация профилактики.

ного генеза (рис. 4). Обширные межмышечные, внутримышечные кровоизлияния способствуют анемизации пациентов, развитию «псевдоопухлей». Тяжелые кровотечения (желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные) могут стать причиной летального исхода [1, 2, 4, 8].

Появление современных коммерческих препаратов концентратов VIII и IX факторов в программах финансирования из федерального бюджета значительно изменило тактику ведения и улучшило качество жизни больных гемофилией в России [3]. Цели современной терапии пациентов с гемофилией: предотвращение развития хронической артропатии, предотвращение внутричерепных и других жизнеугрожающих и тяжелых кровотечений, предотвращение болевого синдрома, улучшение качества жизни, снижение долгосрочных социальных расходов за счет улучшения течения заболевания и снижения инвалидизации [6]. Различают две программы лечения больных гемофилией: по требованию (лечение состоявшихся кровотечений) и профилактическое лечение (систематическое введение факторов свертывания крови с целью предотвращения кровотечений). В России в настоящее время используется профилактическое лечение. Профилактика преобразовала жизни пациентов с тяжелой гемофилией, значительно уменьшив частоту кровотечений и наступление артропатии по сравнению с лечением по требованию. Проводимая профилактика должна контролироваться клинически (не более 2 спонтанных гемартрозов

или других кровотечений в год) и лабораторно (остаточный уровень фактора перед очередным введением должен быть не ниже 1%). Считается, что количество кровоизлияний в сустав менее 2 в год не приводит к его стойкому повреждению.

Высокая эффективность профилактической терапии поставила вопрос об индивидуальной профилактике кровотечений у пациентов с гемофилией. Индивидуализация профилактического режима предусматривает учет следующих факторов: физическая активность, образ жизни, состояние суставов, фенотип кровотечений. Для пациента с гемофилией, находящегося на постельном или каталочном режиме, достаточно 1%, для пациента, проводящего день в активном движении, - не менее 3%, и при занятии легкими видами спорта (бег, велосипед, плавание, теннис) - не менее 12% остаточного фактора свертывания [7]. Чем дольше остаточная активность факторов VIII или IX находится ниже 1%, тем выше риск возникновения спонтанных кровотечений. Постоянный лабораторный контроль уровня недостающего фактора позволяет избежать эпизодов его снижения ниже 1% [5, 6, 7].

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ лечения больных гемофилией, проживающих в Амурской области. Всего в Регистре Амурской области состоит 48 больных гемофилией; с гемофилией А – 40 и с гемофилией В – 8 человек; взрослых - 27 и детей - 21.

### Результаты исследования и обсуждение

С 2005 г. все больные гемофилией в Амурской области получают профилактическое лечение. Используются, как плазменные, так и рекомбинантные препараты факторов. 30 пациентов, у которых гемофилия была диагностирована до 2005 года, получают вторичную и третичную профилактику, и 18 детей, родившихся после 2005 г. – первичную профилактику. До последнего времени использовалась шведская модель профилактики - коммерческие препараты недостающего фактора в дозе 20 – 40 МЕ/кг массы тела вводились каждый второй-третий день (2 – 3 раза в неделю). Профилактика позволила значительно снизить потребность в госпитализации и ортопедических хирургических вмешательствах, улучшить посещаемость школы и работы, стимулировать успеваемость и достижения, позволила более полно участвовать в профессиональной деятельности и отдыхе. При профилактическом лечении удалось добиться снижения числа кровотечений на 98% по сравнению с периодом до 2005 г., когда больные гемофилией получали лечение по требованию криопреципитатом и свежезамороженной плазмой. Результат - среднегодовое количество кровотечений на одного человека менее 1 в год достигнут у 39, менее двух у 8 и менее 3 у одного пациента.

В связи с улучшением качества жизни и увеличением двигательного режима таких пациентов встал вопрос об их индивидуальной профилактике. Индивидуальная профилактика подбирается по функциональным показателям (20 – 80 МЕ/кг каждые 72 часа). В группе паци-

## ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF PREVENTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA IN THE AMUR REGION

T.V. Yesenina, Ye.A. Filatova, K.M. Mishkurova, N.A. Fedorova

SAHI AR "Amur Regional Clinical Hospital", Blagoveshchensk

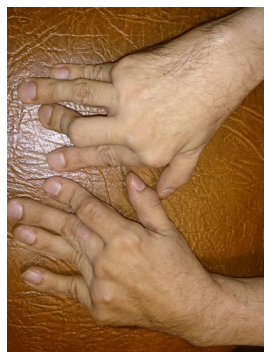
**Abstract** The analysis of the results of treatment of patients with hemophilia living in the Amur region was carried out. There are 48 patients in the Amur Register of Hemophilia; with haemophilia A - 40 persons and with hemophilia B - 8 persons; adults - 27 persons and children - 21 persons. Since 2005, all patients with hemophilia in the Amur region receive preventive treatment. Both plasma and recombinant factor preparations are used. Preventive therapy has reduced the incidence of spontaneous bleeding in such patients by 98%. In the group of patients receiving individualized prophylaxis, the total number of infusions of the drug has significantly decreased (by 1 injection per week or 52 injections per year). Individualization of prevention allowed to increase the adherence of patients to therapy, due to the opportunity to consider the level of the physical activity. The Russian drug FVIII moroctocog alpha is as affective as foreign analogues and can be effectively used for the prevention of hemorrhage in hemophilia A, including the individual therapy.

**Key words:** hemophilia, bleeding prevention, individualization of preventive treatment.

DOI 10.22448/AMJ.2019.1.36-39



**Рисунок 1. Острый гемартроз локтевого сустава у больного гемофилией В средней степени тяжести.**



**Рисунок 4. Вторичный ревматоидный синдром у больного гемофилией А тяжелой степени.**



**А**

**Рисунок 2. Деформирующие артрозы коленных, голеностопных (А) и локтевого (Б) суставов у больных гемофилией А тяжелой степени. Выраженная гипотрофия мышц конечностей вследствие развития контрактур (А, Б).**



**А**



**Б**



**Рисунок 3. Анкилозы обоих коленных суставов у больного гемофилией А тяжелой степени. А – внешний вид, Б – рентгенограммы: отсутствие суставной щели; переход структуры одной кости в другую; отсутствие изображения контуров суставных концов костей, образующих сустав; выраженный остеопороз.**

ентов, получающих индивидуализированную профилактику, общее число инфузий препарата значительно уменьшилось (на 1 введение в неделю или на 52 введения в год). Индивидуальная профилактика позволила еще более расширить двигательный режим у таких пациентов и даже дала возможность безопасно заниматься легкими видами спорта (плавание, бег, теннис, велосипедный спорт и т. д.). В связи с этим высказано предположение, что индивидуализация профилактики позволит повысить приверженность пациента терапии, в том числе за счет возможности учитывать уровень его физической активности.

В течение последних двух лет десять пациентов с гемофилией А в Амурской области получают поддерживающую терапию отечественным препаратом мороктоког альфа (Октофактор). По фармакокинетическим параметрам рекомбинантный фактор VIII с удалённым В-доменом (мороктоког альфа) эквивалентен полноценному рекомбинантному фактору VIII (октокогу-альфа) и плазматическому фактору VIII. Анализ терапии этим препаратом больных гемофилией в Амурской области показал, что по эффективности он не уступает зарубежным аналогам, может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при гемофилии А, а также для проведения индивидуальной терапии.

### **Выводы**

1. Профилактическая терапия больных гемофилией имеет несомненные преимущества перед терапией «по требованию», заключающиеся в уменьшении количества спонтанных кровотечений на 98% и в улучшении качества жизни пациентов.
2. Индивидуализация профилактики позволит повысить приверженность пациента терапии, в том числе за счет возможности учитывать уровень его физической активности.
3. Российский препарат FVIII мороктоког альфа по эффективности не уступает зарубежным аналогам и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при гемофилии А, в том числе и для индивидуальной терапии.

### **Литература**

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 215 с.
2. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза // Руководство по гема-

тологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. Т. 3., М.: Ньюдиамед, 2005. С. 45 – 73.

3. Гемофилия. Протокол ведения больных. М. 2006. 120 с.

4. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 260 с.

5. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии // в кн. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2018. Т.1. С. 333 – 358.

6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008;14(2):361-74.

7. 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.

8. Wojciechowski V.V., Calina D., Tsarouhas K., et al. A guide to acquired vitamin k coagulopathy diagnosis and treatment: the russian perspective DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Т. 25. № 1. С. 10.

Статья поступила в редакцию 25.01.2019

#### **Координаты для связи**

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Филатова Екатерина Александровна, к. м. н., врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова 26.

УДК 591.494(678.048):616-001.18/.19

**В.А. Доровских, Н.В. Симонова,  
Р.А. Анохина, М.А. Штарберг, Е.Ю. Лемеш**

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава  
России  
г. Благовещенск

### **ХОЛОДОВАЯ АДАПТАЦИЯ ТЕПЛОКРОВНОГО ОРГАНИЗМА И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОФЛАВИНОМ**

#### **Введение**

При адаптации организма к холоду наблюдается диспропорция в гормональном и энергетическом статусе анаболических процессов, возникает дефицит биоэнергетических ресурсов и гипоксия тканей [1, 5] в основе которого лежит несоответствие между потребностью тканей в кислороде и его доставкой, связанное прежде всего с нарушением окисления в результате затруднения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повреждению мембран лизосом с выходом аутолитических энзимов в межклеточное пространство [9, 14, 16]. Сложный механизм развития гипоксии в организме, многокомпонентная система биохимических и метаболических процессов, возникающих при различной патологии, объясняет трудности в назначении препаратов, выполняющих задачи коррекции функций дыхательной цепи и других метаболических процессов, поставляющих энергетические субстраты [7]. Перспективным с этих позиций представляется использование препаратов, содержащих янтарную кислоту, являющуюся одним из метаболитов цикла Кребса, экзогенное поступление которой восстанавливает процессы энергообмена [4, 6, 12].

Янтарная кислота, представленная в организме в виде аниона (сукцината), содержится в препарате цитофлавин, дезинтоксикационное, антигипоксическое и антиоксидантное действие которого доказано в доклинических и клинических исследованиях [8, 12].

Цель работы – изучить эффективность цитофлавина при адаптации теплокровного организма к холоду.

#### **Методы исследования**

Данный эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 150-200 г в течение 21 дня. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему