

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ»

Объект авторского права

УДК: 616.151.514:542.978]-084:575.1

ДМИТРИЕВ
Евгений Вячеславович

**ФАКТОРЫ РИСКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Научный руководитель: **Алейникова Ольга Витальевна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, главный научный консультант Управления по планированию и стратегическому развитию службы детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты: **Климкович Наталья Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Лендина Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, врач-гематолог (заведующий отделением) гематологического отделения №3 государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Оппонирующая организация: Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Защита состоится 23 декабря 2025 г. в 10:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» по адресу: 220080, г. Минск, Долгиновский тракт, 160, e-mail: e-rasiuk@blood.by, телефон ученого секретаря: +375 17 271 35 02.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Автореферат разослан « 18 ноября 2025 г.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций Д 03.11.01, кандидат биологических наук

Е.Д. Расюк

ВВЕДЕНИЕ

Оказание медицинской помощи пациентам с гемофилией А сопряжено с пожизненной необходимостью восполнения отсутствующего фактора свертывания крови VIII или замещения его утраченной функции [Папаян А.В., Шабалов Н.П., 1982; Баркаган З.С., 1988; Румянцев А.Г. и соавт., 2012; Флоринский Д.Б., Жарков П.А., 2020]. Развитие аллоантител к фактору VIII, называемых ингибиторами, является одним из самых серьезных осложнений при лечении пациентов с гемофилией А. Появление аллоантител приводит к частичной или полной инактивации вводимого фактора VIII, что сопровождается снижением коагуляционного ответа на введение концентрата фактора свертывания крови VIII (КФСК VIII) и невозможностью остановки кровотечения [Зозуля Н.И., 2010, 2019]. По оценкам исследователей, ингибиторы к фактору VIII развиваются у 25-35% ранее не леченных пациентов (РНЛП) с тяжелой формой гемофилии А, причем в половине случаев в первые 20 дней введения (ДВ) [Carcao M. и соавт., 2020; Young G., Mancuso M., 2024]. Ингибиторы свертывания крови значимо снижают качество жизни и эффективность медицинской помощи пациентам, растёт бремя гемофилических осложнений, что впоследствии приводит к инвалидизации [Brown L. и соавт., 2020]. В связи с необходимостью решению перечисленных задач возрастают экономические затраты систем здравоохранения и социального обеспечения [Chen Y. и соавт., 2023]. Несмотря на успехи, достигнутые в оказании медицинской помощи пациентам с гемофилией А, предотвращение или устранение последствий появления патологических ингибиторов свертывания, ограничивающих продолжительность и качество жизни пациентов, остается одной из наиболее значимых проблем во всем мире.

Не менее важную проблему представляет персонализированный выбор величины профилактической дозы КФСК VIII и определение временного интервала между введениями. Универсального для всех пациентов режима профилактики кровотечений не существует, а коагуляционный ответ на введение одного и того же препарата может изменяться на протяжении жизни, что требует индивидуально подобранных дозы и режима дозирования, обеспечивающих защиту от кровотечений [Negrans C. и соавт., 2020]. Унифицированного алгоритма расчета дозы и кратности введения концентрата фактора VIII для пациентов с гемофилией А, основанного на индивидуальном фармакокинетическом расчете не имеется.

Поэтому разработка метода индивидуального расчета величины профилактической дозы и интервала времени между введениями КФСК VIII является актуальной и жизненно важной для пациентов с гемофилией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертация выполнена в рамках государственной научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» 2019-2023 годы, Задание 02.09 научно-исследовательской работы «Разработать метод медицинской профилактики развития ингибиторов к фактору свертывания крови VIII для пациентов с высоким риском возникновения ингибиторной формы Гемофилии А на основании определения генетического профиля пациентов» (№ гос. регистрации №20201768, срок выполнения: 2019–2023 гг.).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией А путем снижения частоты возникновения патологических ингибиторов свертывания у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов и индивидуального фармакокинетического расчета режима профилактического введения концентрата фактора VIII.

Задачи исследования:

1. Оценить значение факторов риска появления патологических ингибиторов свертывания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени.
2. Оценить эффективность режима профилактики патологических ингибиторов свертывания у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов с гемофилией А тяжелой степени на протяжении первых 50 дней введения (введение плазменного КФСР VIII в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю).
3. Разработать метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов из группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов.
4. Изучить фармакокинетику КФСР VIII у пациентов с гемофилией А тяжелой степени и научно обосновать алгоритм индивидуального расчета времени достижения заданного значения коагуляционной активности крови после введения КФСР VIII в профилактическом режиме.

Объект исследования – пациенты до 18 лет с врожденным дефицитом фактора свертывания VIII.

Предмет исследования – параметры свертывания крови, мутации в гене *F8*.

Научная новизна

Впервые доказана эффективность профилактического введения плазменного КФСР VIII в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения ранее не леченным (минимально леченным) пациентам с гемофилией А тяжелой степени для снижения частоты появления патологических ингибиторов к вводимому фактору VIII.

Впервые в Республике Беларусь проведена комплексная клиническая оценка прогностического значения спектра мутаций в гене *F8* и разработан метод определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени.

Впервые разработан метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов из группы высокого риска возникновения ингибиторов, с нулевыми мутациями гена *F8*, основанный на введении концентрата фактора VIII в дозе 10-15МЕ/кг из расчета 1 день введения в неделю на протяжении первых 19 дней введения с дальнейшим увеличением дозы до 25-30МЕ/кг с 20 по 50 дни введения.

Впервые разработан алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения КФСР VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А.

Положения, выносимые на защиту

1. Нулевые мутации гена *F8* ассоциированы со статистически значимым увеличением риска развития ингибиторов. Кумулятивная частота возникновения ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у пациентов с нулевыми мутациями статистически значимо выше аналогичного показателя у пациентов с ненулевыми мутациями.
2. Профилактическое введение плазменного КФСР VIII в дозе 25-30 МЕ/кг 1 раз в неделю ранее не леченным пациентам (минимально леченным пациентам) статистически значимо снижает кумулятивную частоту возникновения патологических ингибиторов свертывания по сравнению с пациентами, получавшими КФСР VIII в режиме «по требованию» на протяжении первых 50 дней введения.
3. Разработанный метод медицинской профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания в группе высокого генетического риска, предусматривающий введение плазменного КФСР VIII в дозе 10-15МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 19 дней введения, а с 20 по 50 дни введения – в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю статистически значимо ($p=0,012$) снижает число геморрагических эпизодов с 2,0 (0,5-5,0) до 0 на протяжении первых 19 дней введения в сравнении с днем включения в исследование.
4. Медиана величины показателя полураспада ($T_{1/2}$) плазменного КФСР VIII после введения пациентам с гемофилией А в возрасте 3-6 лет статистически значимо меньше, чем у пациентов 7-11 лет и 12-17 лет.

Личный вклад соискателя ученой степени

Все основные научные результаты диссертации получены автором лично. Все главы диссертации написаны автором лично. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи, материал и методы, объем исследования. Диссертантом лично проведен сбор первичного материала, проспективный и ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов и амбулаторных карт пациентов. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении большинства включенных в исследование пациентов.

Автором лично получены и опубликованы основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой гемофилией А» (личное участие 75%) и оформлено 3 рационализаторских предложения (личное участие 90%).

Автором лично разработан электронный калькулятор и алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения КФСК (личное участие 100%), в соавторстве алгоритм представлен в виде компьютерной программы «Antihemocalculator» и зарегистрировано право интеллектуальной собственности (личное участие 50%).

Молекулярно-генетические исследования биоматериала и анализ выявленных генетических аномалий выполнены сотрудником лаборатории генетических биотехнологий А.В. Любушкиным; коагулологические исследования биологического материала пациентов выполняли сотрудники лаборатории коагулологических исследований государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях. Доля участия автора в опубликовании результатов – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертации доложены и обсуждены на: XIV международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2019); XVI международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2021); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022); 30-м международном конгрессе «Тромбоз и Гемостаз» (Лондон, 2022); XVII международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» посвященной 25-летию государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2022); IX Республиканском съезде трансфузиологов и гематологов Беларуси, мероприятие приурочено к 90-летию

службы крови Республики Беларусь (Минск, 2023), XVIII международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2024).

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Опубликование результатов исследования

По результатам диссертации опубликовано 14 печатных работ. Из них: статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 8 (включая 6 – в зарубежных), тезисы к конгрессам и конференциям – 6. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Определение вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой гемофилией А на основании определения генетического профиля пациентов». Признано рационализаторскими 3 предложения. Зарегистрирована в национальном центре интеллектуальной собственности «Компьютерная программа Antihemocalculator для расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного лекарственного средства». Общий объем опубликованных статей составляет 4,43 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 6 глав, заключения, рекомендаций по практическому использованию результатов, библиографического списка и приложения. Текст диссертации изложен на 92 печатных страницах, содержит 9 таблиц и 15 рисунков. Библиография включает 9 отечественных и 146 зарубежных источников.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Характеристика пациентов. Всего в исследование включены 89 пациентов, состоявших на диспансерном учете в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – Центр) с 1998 по 2022 годы с диагнозом: гемофилия А тяжелой степени. Медиана возраста выявления гемофилии А тяжелой степени, представленная (здесь и далее в тексте), как медиана (10-й – 90-й перцентили) составила 7,0 (0,2-17,0) месяцев, медиана базовой активности фактора VIII – 0,7 (0,3-1,0)%. Медиана возраста первого введения препаратов факторов свертывания крови VIII составила 10,0 (2,0-27,0) месяцев. Патологические ингибиторы свертывания выявлены у 26,0% (24 из 89) пациентов, включенных в исследование, не зарегистрировано присутствия ингибиторов в диагностически

значимом титре более 0,6БЕ/мл у 65 (74,0%) пациентов. Оказание медицинской помощи пациентам с гемофилией А в возрасте до 18 лет за период с 1998 по 2022 годы включало несколько этапов. С 1998 по 2009 годы было 22 пациента, получавших препараты фактора VIII в режиме «по требованию». С 2010 по 2019 годы было 57* (*исключен из исследования 1 пациент из-за бесконтрольной гемостатической терапии по месту жительства) РНЛП. С 2020 по 2022 годы было 10 РНЛП пациентов с нулевыми мутациями гена *F8*, относящихся к высокому генетическому риску развития ингибиторов к вводимому фактору VIII, получавших КФСК VIII в режиме медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А тяжелой степени.

Материал для исследования. В качестве материала для исследования свертывания крови использовали цельную кровь, полученную путем пункции периферической вены без наложения жгута. Кровь стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, стабилизированную кровь центрифугировали 10 минут при 2000g, бестромбоцитарную плазму отбирали в отдельную пластиковую пробирку и использовали для исследования. Для генетического исследования использовали венозную кровь, стабилизированную калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA). После лизиса эритроцитов из лейкоцитарной суспензии выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции геномную ДНК.

Методы исследования свертывания крови. Коагулологические исследования выполнены автоматическим коагулометром ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (USA) с использованием оригинальных реагентов. Коагулологическое исследование включало, кроме регистрации «рутинных» хронометрических показателей (АПТВ, ПТ, ТВ, фибриноген), определение активности фактора VIII одностадийным клоттинговым методом. Титр ингибитора к фактору VIII в единицах Бетезда (БЕ/мл) определяли методом M. Kasper (1968) с поправкой Nijmegen modification. Для исследований на каждом этапе требовалось 1,5 мл стабилизированной венозной крови, взятой путем пункции периферической вены без наложения жгута.

Молекулярно-генетические методы исследования. Информированное согласие на проведение генетического исследования, утвержденное этическим комитетом Центра (04.11.2019), получено у всех пациентов и/или их законных представителей.

Инверсию 22 интрона гена фактора VIII выявляли по протоколу выполнения инвертированной полимеразной цепной реакции, описанной Rossetti и соавт. (2005, 2008). Выявление инверсии 1 интрона гена фактора VIII проводили по протоколу Bagnall и соавт. (2002). Генетический анализ всех экзонов и прилегающих к ним регионов сплайс-сайтов гена фактора VIII выполняли с применением кастомной панели (Qiagen, Германия), включающей гены FVIII, FIX, vWF, ADAMTS13, FXIIIa, FXIIIb, методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Все клинически значимые изменения подтверждали с помощью капиллярного секвенирования по Сенгеру на генетическом анализаторе AppliedBiosystems 3500 (ThermoScientific, США).

Фармакокинетические методы исследования. Фармакокинетическое исследование КФСК VIII выполнено в соответствии с рекомендациями комитета по стандартизации Международного Общества Тромбоз и гемостаз «Thrombosis and Haemostasis, ISTH». Все исследования выполнены после оформления информированного согласия родителей (а при необходимости и пациентов) в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным этическим комитетом Центра 18.02.2013.

Расчеты фармакокинетических параметров произведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения «Microsoft Excel 2010». Перечень фармакокинетических характеристик фактора VIII включал: расчет клиренса (Cl , $мл \times кг^{-1} \times час^{-1}$), объема распределения (Vd , $мл \times кг^{-1}$), периода полураспада ($T_{1/2} = Ln2/K_{el} = 0,693 \times K_{el}^{-1}$, час), показателя восстановления коагуляционной активности (Recovery in vivo, $С_{max} \% / ME \times кг^{-1}$), с использованием трапезоидального правила рассчитана площадь под фармакокинетической кривой (area-under-the-time-versus-concentration curve, AUC), $ME \times мл^{-1} \times час$.

Статистические методы исследования. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Статистика-7.0. Результаты представлены как медиана, (10-й и 90-й) процентиля. Статистическую значимость различия в сравниваемых выборках определена по двухстороннему критерию Манн-Уитни (U-test), а для попарно-связанных вариантов по критерию Вилкоксона (T-test). Взаимосвязь анализируемых признаков оценивали непараметрическим критерием Kendall Tau (τ) и непараметрическим критерием Goodman and Kruskals Gamma (G). Для оценки влияния прогностических факторов на скорость развития события (возникновение или не возникновение ингибиторов свертывания) рассчитывали отношение рисков Hazard Ratio (HR95%ДИ) с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Кумулятивную частоту патологических ингибиторов к фактору VIII методом Kaplan-Meier, сравнение результатов проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test) для $p < 0,05$. Кроме того, различия в выживаемости до появления ингибиторов оценивали с помощью ограниченного среднего времени выживания (restricted mean survival time, RMST). Оценка согласия результатов расчетов, выполненных двумя методами, проведена на основе построения графика Бланда-Альмана (Bland-Altman Plot). Дополнительно рассчитывали интэрквартильный разброс (ИКР) между величиной 25-го и 75-го процентиля, и коэффициент вариации (КВ) признака. Для принятия статистического вывода величина ошибки первого рода α была принята равной 0,05. Цензурирование наблюдений произведено на 29.07.2023 года.

Дизайн исследования

За период с 1998 по 2019 годы проведено историческое, когортное, одноцентровое, нерандомизированное, ретроспективное исследование по оценке факторов риска и частоты возникновения патологических ингибиторов свертывания крови у РНЛП с гемофилией А тяжелой степени.

Пациенты ретроспективной когорты с 1998 по 2019 годы разделены на две подгруппы для оценки влияния режима введения КФСК VIII на появление ингибиторов на протяжении первых 50 дней введения: введение КФСК VIII в режиме «по требованию», $n=44$ и в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии А без учета генетического риска, $n=35$.

За период с 2020 по 2022 годы проведено проспективное, когортное, одноцентровое, нерандомизированное исследование по оценке частоты появления патологических ингибиторов свертывания крови у РНЛП с гемофилией А тяжелой степени, получавших КФСК VIII в режиме медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А с учетом генетического риска, $n=10$.

Результаты собственных исследований

Факторы риска возникновения ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у пациентов с гемофилией А

Влияние различных факторов риска на возникновение ингибиторов свертывания оценивали у 79 пациентов ретроспективной группы за период с 1998 по 2019 годы. Патологические ингибиторы к фактору свертывания крови VIII за период с 1998 по 2019 годы зарегистрированы у 23 (29,0%) из 79 пациентов с гемофилией А тяжелой степени. Общая кумулятивная частота возникновения патологических ингибиторов свертывания у 79 пациентов с гемофилией А тяжелой степени составила $32,4 \pm 5,6\%$.

Такие факторы риска, как базовая активность фактора VIII ($p=0,749$), возраст выявления гемофилии $HR=1,02$ (95% ДИ: 0,97-1,07; $p=0,348$), возраст первого введения КФСК $HR=1,02$ (95% ДИ: 0,97-1,06; $p=0,402$), введение КФСК VIII более 1 раза в неделю $HR=2,14$ (95% ДИ: 0,87-5,24; $p=0,095$) не повышали риск развития ингибиторов. Такая независимая от пациента переменная, как выбор введения КФСК VIII в режиме «по требованию», статистически значимо повышала риск развития патологических ингибиторов в 5,03 раза, $HR=5,03$ (95% ДИ: 1,71-14,82; $p=0,003$).

По результатам молекулярно-генетического исследования у 59 из 77 пациентов ретроспективной группы в гене *F8* были выявлены следующие генетические нарушения, которые по классификации А. Pavlova и соавт. (2013) относят к нулевым мутациям (высокий генетический риск развития ингибиторов): инверсия 22 интрона обнаружена у 39 пациентов, инверсия 1 интрона – 1, аномальный паттерн инверсии 1 интрона – 2, нонсенс-мутации – 8, мутации в сайтах сплайсинга – 4, дупликации – 4, крупная делеция – 1 пациента. Из 59 пациентов ингибиторы возникли у 20 (33,8%). Нулевые мутации выявлены у 18 из 77 (миссенс-мутации – 12, небольшие делеции – 6) пациентов (низкий риск развития ингибиторов). Из 18 пациентов с ненулевыми мутациями ингибиторы к фактору VIII возникли у 1 (5,5%) пациента.

Из проанализированных факторов риска наличие нулевой мутации гена *F8*, повышало риск возникновения ингибиторов в 7,91 раза, $HR=7,91$ (95% ДИ: 1,06-59,01; $p=0,043$). Кумулятивная частота выявления патологических ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у пациентов с нулевыми мутациями $39,2 \pm 7,1\%$

была статистически значимо выше, чем у пациентов с ненулевыми мутациями $5,5 \pm 5,3\%$ ($p=0,011$).

Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов

Медицинская профилактика возникновения ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени была начата в Центре с 2010 года. За период с 2010 по 2019 годы для сравнительного анализа влияния режимов введения КФСК VIII на возникновение ингибиторов к фактору VIII в исследование было включено 56 пациентов. Включенные пациенты разделены на две подгруппы в зависимости от режима введения КФСК VIII на протяжении первых 50 ДВ: введение КФСК в режиме «по требованию», $n=21$ и введение в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии А без учета генетического риска, $n=35$.

Пациенты в подгруппах были сопоставимы по базовой активности фактора VIII, возрасту выявления гемофилии и первого введения КФСК VIII. Следует отметить, что пациенты в обеих подгруппах не имели статистически значимых различий по количеству нулевых мутаций: 15 из 21 и 27 из 35, соответственно. Это позволило проанализировать влияние двух режимов введения КФСК VIII: введение КФСК в режиме «по требованию» и в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии на появление ингибиторов на протяжении первых 50 ДВ вне зависимости от типа мутации гена *F8*. Введение КФСК в режиме «по требованию» статистически значимо ($p=0,048$) сопровождалось большим количеством ингибиторных форм 8 из 21 (38,0%) в сравнении с 4 из 35 (11,4%) при введении в режиме профилактики ингибиторов.

Конечной временной точкой оценки результатов в обеих подгруппах, было количество дней введения КФСК, на протяжении которых возникли ингибиторы в титре более 0,6БЕ/мл, или достижение 50ДВ при отсутствии ингибиторов. Патологические ингибиторы свертывания были зарегистрированы у 8 из 21 пациентов на 48,0 (11,0-51,0) ДВ КФСК в режиме «по требованию» (таблица).

Пациентам из данной подгруппы потребовалось больше времени – 93,0 (20,0-144,0) недели ($p=0,007$) для достижения конечной точки отсечения в связи с более редким введением КФСК 0,47 (0,28-1,44) ДВ в неделю на протяжении первых 50 ДВ ($p=0,001$). Поводом для введения КФСК в режиме «по требованию» у 21 пациента было статистически значимо большее количество кровотечений 8,5 (3,0-14,0) на протяжении периода наблюдения в сравнении подгруппой профилактики ингибиторов.

Среди пациентов, получавших КФСК в режиме медицинской профилактики ингибиторов без учета генетического риска, ингибиторы зарегистрированы у 4 из 35 пациентов (11,4%) на 8, 45, 50 и 52 дни введения. Медиана (10-й – 90-й процентиля) дней введения до появления ингибиторов составила 50,0 (8,0-50,0) ДВ.

Пациентам из данной подгруппы потребовалось меньше времени – 47,0 (8,0-85,0) ($p=0,007$) недель для достижения точки отсечения в связи введением КФСК 1,0 (0,45-1,56) ДВ в неделю на протяжении первых 50 ДВ ($p=0,001$).

Таблица – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от режима введения КФСК VIII за период с 2010 по 2019 годы

Анализируемый признак	Режим введения КФСК VIII		
	По требованию n=21	Профилактика ингибиторов n=35	p
Мутации гена <i>F8</i> : нулевые, число пациентов, (%)	15 (71,4%)	27 (77,1%)	p=0,785
ненулевые, число пациентов, (%)	6	8	
Базовая активность фактора VIII, %, Ме (10-90) процентиля	0,8 (0,36-1,0)	0,7 (0,36-1,1)	p= 0,165
Возраст выявления гемофилии, месяцев, Ме (10-90) процентиля	3,5 (0,1-15,0)	6,0 (0,5-13,0)	p=0,469
Возраст первого введения КФСК VIII, месяцев, Ме (10-90) процентиля	7,5 (0,5-16,0)	10,0 (3,5-16,0)	p=0,362
ДВ в неделю, число Ме (10-90) процентиля	0,47 (0,28-1,44)	1,0 (0,45-1,56)	p=0,001
Кровотечений за первые 50ДВ, число случаев, Ме (10-90) процентиля	8,5 (3,0-14,0)	4,0 (0,0-9,0)	p=0,001
Ингибиторы свертывания, да, число случаев (%)	8 (38,1%)	4 (11,4%)	p=0,048
нет, число случаев (%)	13 (61,9%)	31 (88,6%)	
Получали КФСК VIII - одного производителя, число пациентов (%)	19 (90,5%)	32 (91,5%)	p=0,915
- различных производителей, число пациентов (%)	2 (9,5%)	3 (8,5%)	

Кумулятивная частота появления ингибиторов в подгруппе с профилактическим режимом составила 12,1±5,6% и была значимо ниже (p=0,009) кумулятивной частоты ингибиторной формы гемофилии 43,7±11,8% среди пациентов, получавших гемостатическую терапию в режиме «по требованию».

В ретроспективной когорте из 79 пациентов на протяжении первых 50ДВ рассчитано ограниченное среднее время (Restricted Mean Survival Time, RMST) до появления ингибиторов. В подгруппе получавших КФСК в режиме «по требованию», начиная с 20-го ДВ, ограниченное среднее время до появления ингибиторов было значимо короче (p=0,045), чем в подгруппе пациентов, получавших КФСК в режиме профилактики ингибиторов. Ингибиторы возникали значимо позже в подгруппе пациентов, получавших КФСК в режиме профилактики, чем у пациентов, получавших КФСК «по требованию». Увеличение на 1,4 дня к 20-му ДВ ограниченного среднего времени возникновения ингибиторов до 19,7 (19,0; 20,0) дней в группе профилактического введения КФСК по сравнению (p=0,045) с 18,3 (17,1; 19,5) днями в подгруппе пациентов, получавших КФСК «по требованию», отражало эффект режима профилактики.

К 50ДВ преимущество профилактики достигло 7,6 дней (p=0,004). Эффект режима профилактики возникновения ингибиторов «набирает силу» после 20ДВ. Это указывает на то, что вероятность возникновения ингибиторов до 20-го ДВ значимо выше, чем в более отдаленном периоде и для предотвращения возникновения ингибиторов необходимо минимизировать воздействие провоцирующего фактора в первые 19 дней введения КФСК.

Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии у пациентов из группы высокого генетического риска

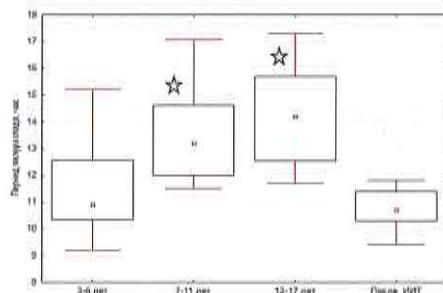
Проведенный нами анализ ограниченного среднего времени выживания до появления ингибиторов продемонстрировал более высокую вероятность возникновения ингибиторов до 20-го ДВ, чем в более отдаленном периоде. В связи с этим необходимо минимизировать воздействие провоцирующего фактора в первые 19ДВ КФСК VIII. Одним из путей минимизации воздействия провоцирующего фактора является редуцирование профилактической дозы плазменного КФСК до 10-15МЕ/кг 1 раз в неделю, вместо рекомендованной и применявшейся ранее дозы 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю.

По данным исследований показано, что риск появления патологических ингибиторов свертывания при использовании плазменных КФСК ниже у пациентов с нулевыми мутациями гена *F8*, чем при введении рекомбинантных КФСК. Таким образом, введение плазменного КФСК VIII в дозе 10-15МЕ/кг из расчета 1ДВ в неделю на протяжении первых 19ДВ с дальнейшим увеличением дозы до 25-30МЕ/кг с 20 по 50ДВ с нулевыми мутациями гена *F8* легло в основу метода профилактики возникновения ингибиторов среди РНЛП с гемофилией А из группы высокого генетического риска. Введение КФСК в меньшей дозе 10-15МЕ/кг, отличной от 25-30МЕ/кг один день введения в неделю статистически значимо (p=0,012) снизило число кровотечений с 2,0 (0,5-5,0) до 0 на протяжении первых 19ДВ в сравнении с днем включения в исследование. Среди 10 пациентов проспективной группы с нулевыми мутациями, включенных в исследование с 2020 по 2022 годы, ингибиторы не зарегистрированы у 90% РНЛП. Кумулятивная частота возникновения ингибиторов составила 11,2 ±10,4%.

Фармакокинетика фактора свертывания крови VIII

Возрастные особенности фармакокинетики плазменного КФСК VIII исследованы с 2010 по 2019 годы у 39 ранее леченных пациентов. Пациенты, включенные в исследование на этапе проведения фармакокинетического исследования, получали профилактику кровотечений путем введения одного и того же плазменного КФСК VIII. Режим профилактики кровотечений – введение КФСК VIII до 50МЕ/кг через интервал времени (48-120 часов), определенный ранее эмпирическим путем. Возраст пациентов от 3 до 17 лет, медиана 9 лет. В зависимости от возраста выделено 4 подгруппы. Первую подгруппу в возрасте 3-6 лет составили 12 пациентов, вторую подгруппу – 11 пациентов в возрасте от 7 до 11 лет, третью – 11 пациентов в возрасте 12-17 лет. В четвертую подгруппу включены 5 пациентов в возрасте 9-12 лет спустя 2 года после успешного завершения процедуры «индукция иммунологической толерантности» и перевода на профилактику кровотечений.

Проведенные нами исследования показали, что величина показателя полураспада ($T_{1/2}$) плазменного КФСК VIII у пациентов 3-6 лет 11,2 (9,6-14,2) часов была меньше, чем у пациентов 7-11 лет – 13,2 (11,6-16,3) часа ($p = 0,028$) и 12-17 лет – 14,2 (11,7-17,3) часов ($p=0,009$) (рисунок 1).



* $p < 0,05$ статистическая значимость различия по сравнению с детьми в возрасте 3-6 лет, (U-test)

Рисунок 1 – Возрастные различия периода полураспада вводимого КФСК VIII

Более короткий ($T_{1/2}$) в возрасте 3-6 лет был связан ($G = -0,561$; $p=0,002$) с более высоким клиренсом введенного фактора VIII по сравнению с таковым показателем у подростков и юношей. Период полураспада КФСК VIII не зависел от дозы (МЕ/кг) лекарственного средства ($G = -0,130$; $p=0,292$), показателя восстановления ($G = -0,05$; $p=0,628$) и AUC_{normal} ($G = 0,025$; $p=0,806$).

Фармакокинетические исследования объясняют, почему для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне профилактическая доза КФСК на единицу массы тела у пациентов 3-6 лет должна быть больше, чем у пациентов старшего возраста, а при одинаковой профилактической дозе интервал между введениями короче. Выполнение данного условия объясняет необходимость индивидуального подбора профилактической (или гемостатической) дозы КФСК на основе фармакокинетического исследования.

Алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения

Для индивидуального подбора интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного препарата:

1) определяют исходную активность фактора VIII, присутствие ингибиторов к соответствующим факторам;

2) однократно болюсно внутривенно в соответствии с инструкцией изготовителя вводят пробную нагрузочную дозу D_0 КФСК VIII, равную 45-50 МЕ/кг;

3) через 15 минут (точно!) после окончания введения пробной нагрузочной дозы препарата определяют активность фактора VIII – показатель T_0 , характеризующий индивидуальную чувствительность пациента к препарату;

4) через 1 час, 2 часа, 6-8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 (96) часов регистрируют убыль коагуляционной активности после введения нагрузочной дозы D_0 ;

5) интервал времени, по истечении которого осуществляют очередное введение профилактической дозы рассчитывают по формуле 1:

$$t \sum = t_{(0-1)} + \left(\frac{1}{-k} \right) \times \ln \left(\frac{T_n}{R \times D_{\text{проф.}}} \right) \quad (1)$$

где $t \sum$ – общее время достижения критического значения коагуляционной активности T_n после введения профилактической дозы;

T_n – критическое значение коагуляционной активности, при котором возможны спонтанные кровотечения (условно принято за 1-2%). В зависимости от клинической ситуации величину показателя врач может назначить самостоятельно;

$t_{(0-1)}$ – отрезок времени, равный 0,25 часа (15 минут) между введением пробной терапевтической дозы, равной 45-50 МЕ/кг и регистрацией коагуляционной активности на 15 минуте после введения пробной дозы;

K_{el} – константа элиминации (постоянная величина, характеризующая скорость элиминации и способность организма пациента с гемофилией к метаболическим превращениям фактора). Величину K_{el} определяют опытным путем после построения с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel» фармакокинетического графика, отражающего снижение коагуляционной активности на 15-й минуте, через 1 час, 2 часа, 6-8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 (96) часа, а так же линии тренда и ее уравнения, отражающего константу экспоненциальной элиминации коагуляционной активности введенного фактора;

R – показатель восстановления коагуляционной активности на введение пробной дозы из расчета 1МЕ/кг, равный отношению T_0 , % / D_0 , МЕ/кг;

$D_{\text{проф.}}$ – рассчитанная в МЕ/кг – профилактическая доза КФСК VIII в МЕ/кг. В зависимости от клинической ситуации величину профилактической дозы врач определяет самостоятельно;

\ln – натуральный логарифм.

Разработанный алгоритм персонализированного расчета был положен в основу электронного калькулятора с использованием «Microsoft Excel 2010», что позволило упростить расчеты и экономить время. В соавторстве зарегистрировано право интеллектуальной собственности на электронный калькулятор в виде компьютерной программы «Antihemocalculator».

Сравнение индивидуальной и популяционной фармакокинетики

Расчеты периода полураспада ($T_{1/2}$) экзогенного КФСК VIII и времени достижения заданного порога коагуляционной активности выполнены с помощью интернет-ресурса WAPPS-Hemo (WH) и разработанного нами оригинального метода у 20 пациентов. На момент исследования медиана массы тела составила 58,5 (51,0-70,0) кг, возраста 15 (12,0-17,0) лет. Выделено 4 подгруппы в зависимости от варианта расчета показателей: подгруппа 1 – «косторожный», подгруппа 2 – «сбалансированный», подгруппа 3 –

«оптимистичный», подгруппа 4 – оригинальным методом расчета программой «Antihemocalculator».

В зависимости от варианта расчета WH показал различное время достижения заданного порога коагуляционной активности. Время достижения порога в 1% при «осторожном» варианте составило 91,2 (76,5-146,2) часа ($p_{(1-4)}=0,053$), «оптимистичном» варианте – 107,9 (94,2-166,2) часа ($p_{(3-4)}=0,0001$), оригинальным методом 88,5 (74,6-109,8) часа. Время достижения порога в 2% при «осторожном» варианте составило 72,2 (53,2-100,5) часа ($p_{(1-4)}=0,844$), «оптимистичном» варианте – 81,9 (68,0-114,0) часа ($p_{(3-4)}=0,015$), что было больше, чем соответствующие значения, рассчитанные оригинальным способом 74,2 (63,0-92,4) часа.

Период полураспада ($T_{1/2}$) экзогенного фактора VIII, определенный на основании индивидуального фармакокинетического расчета составил 13,8 (11,5-16,8) часа. При использовании WH «осторожный» вариант расчета $T_{1/2}$ составил 12,6 (9,0-17,5) часа ($p_{(1-4)}=0,586$).

Среднее значение разности определения периода полураспада анализируемыми способами составило -0,97 часа (рисунок 2).

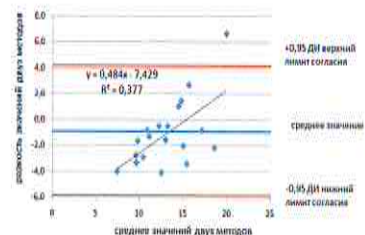


Рисунок 2 – Сравнение вариантов расчета $T_{1/2}$ фактора VIII оригинальным способом и WH

Предел согласия результатов расчета времени достижения остаточной коагуляционной активности 1% двумя методами находился в диапазоне 0,95 ДИ от -51,4 до +36,9, среднее значение разности определения составило -7,3 часа (рисунок 3).

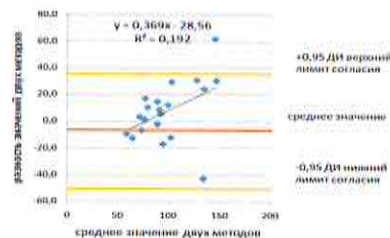


Рисунок 3 – Сравнение вариантов расчета времени достижения активности фактора VIII 1% оригинальным способом и WH

Смещение результатов расчета и увеличение различий по мере роста абсолютных значений не позволяют говорить о согласии результатов расчета

между оригинальным методом и аналогом. Результаты персонифицированных расчетов фармакокинетических параметров, обладая значительно меньшим разбросом значений, приближены к реальности в большей мере, чем аналогичные популяционные показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Группу высокого риска возникновения ингибиторов на вводимый с заместительной целью КФСК VIII составляют пациенты с нулевыми мутациями гена *F8*. Нулевые мутации гена *F8*, повышают риск возникновения ингибиторов в 7,91 раз HR=7,91 (95% ДИ: 1,06-59,01; $p=0,043$) [5–А; 6–А; 8–А; 14–А]. Кумулятивная частота выявления патологических ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у пациентов с нулевыми мутациями 39,2±7,1% была статистически значимо выше, чем у пациентов с ненулевыми мутациями 5,5±5,3% ($p=0,011$). Возникновение ингибиторов не зависит от таких факторов риска, как базовая активность фактора VIII ($p=0,749$), возраст выявления гемофилии HR=1,02 (95% ДИ: 0,97-1,07; $p=0,348$), возраст первого введения КФСК VIII HR=1,02 (95% ДИ: 0,97-1,06; $p=0,402$), введение КФСК VIII более 1 раза в неделю HR=2,13 (95% ДИ: 0,89-5,06; $p=0,095$) [4–А; 6–А; 14–А].

2. Введение плазменного КФСК VIII ранее не леченым (минимально леченым) пациентам с гемофилией А тяжелой степени в режиме медицинской профилактики ингибиторов в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения статистически значимо снижает кумулятивную частоту возникновения ингибиторов с 43,7±11,8% до 12,1±5,6% по сравнению с пациентами, получавшими КФСК VIII в режиме «по требованию» ($p=0,009$). Введение КФСК VIII в режиме «по требованию» статистически значимо повышает риск развития патологических ингибиторов в 5,03 раза, HR=5,03 (95% ДИ: 1,71-14,82; $p=0,003$) [1–А; 4–А; 6–А; 7–А; 9–А; 14–А].

3. Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А пациентам из группы высокого генетического риска имеет высокую эффективность и позволяет предотвратить развитие ингибиторных форм заболевания в 90% случаев. Введение КФСК VIII дозе 10-15МЕ/кг из расчета один день введения в неделю статистически значимо ($p=0,012$) снижает число геморрагических эпизодов с 2,0 (0,5-5,0) до 0 на протяжении первых 19 дней введения в сравнении с днем включения в исследование [5–А; 6–А; 7–А; 8–А; 10–А].

4. Величина периода полураспада ($T_{1/2}$) плазменного концентрата фактора свертывания крови VIII после введения пациентам с гемофилией А зависит от возраста пациентов. Медиана периода полураспада у пациентов в возрасте 3-6 лет составила 11,2 (9,6-14,2) часов и была статистически значимо меньше в сравнении с пациентами 7-11 лет – 13,2 (11,6-16,3) часа ($p=0,028$), и пациентами 12-17 лет – 14,2 (11,7-17,3) часов ($p=0,009$) [1–А; 2–А; 3–А; 9–А; 11–А; 12–А; 13–А]. Различие в периодах полураспада для анализируемых

возрастных групп пациентов предполагает индивидуальный расчет дозы и кратности введения КФСК VIII с использованием разработанного алгоритма.

Рекомендации по практическому использованию

1. Для определения риска возникновения патологических ингибиторов свертывания в ответ на введение КФСК VIII всем пациентам с гемофилией А тяжелой степени проводят молекулярно-генетическое исследование гена *F8* [5-А; 6-А; 8-А; 15-А].

2. Медицинская профилактика появления патологических ингибиторов свертывания показана всем ранее не леченым пациентам из группы высокого генетического риска с гемофилией А [5-А; 6-А; 8-А; 15-А].

3. Профилактику ингибиторной формы гемофилии пациентам из группы высокого риска проводят путем внутривенного введения 1 раз в неделю плазменного КФСК VIII на протяжении первых 19 дней введения в дозе 10-15 МЕ/кг, начиная с 20-го до 50 дня введения, величина вводимой дозы составляет 25-30МЕ/кг [9-А; 10-А; 15-А].

4. Для достижения остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов 3-6 лет профилактическая доза КФСК VIII должна быть больше, чем у пациентов старшего возраста, а при одинаковой профилактической дозе интервал между введениями короче [2-А; 3-А; 11-А; 13-А].

5. Расчет дозы и определение интервала времени между очередными профилактическими введениями КФСК VIII по предложенному алгоритму осуществляют на основании результатов фармакокинетического исследования, используя индивидуальный расчет [2-А; 12-А; 13-А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах, соответствующие требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий

1-А. Дмитриев, Е. В. Эффективность вторичной профилактики геморрагических осложнений и фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А / Е. В. Дмитриев // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 456–466.

2-А. Дмитриев, Е. В. Индивидуальная и популяционная фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А / В. В. Дмитриев, Е. В. Дмитриев // Здравоохранение. – 2021. – № 9. – С. 5–11.

3-А. Дмитриев, Е. В. Возрастная фармакокинетика плазменного фактора VIII у детей / Е. В. Дмитриев, А. В. Любушкин // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 293–302.

4-А. Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь: 12-летний опыт работы / Е. В. Дмитриев, Л. И. Волкова, О. В. Алейникова, А. В. Любушкин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 36–42.

5-А. Молекулярно-генетическая диагностика в группе пациентов с гемофилией А в Республике Беларусь: 12 новых аллельных вариантов в гене *F8* / А. В. Любушкин, И. Е. Гурьянова, Е. В. Дмитриев, В. Р. Вертелко, Л. И. Волкова, О. В. Алейникова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 48–57.

6-А. Дмитриев, Е. В. Факторы риска появления патологических ингибиторов свертывания у детей с тяжелой гемофилией А / Е. В. Дмитриев, А. В. Любушкин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 58–64.

7-А. Дмитриев, Е. В. Фармакоэкономический анализ методов лечения и медицинской профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь / Е. В. Дмитриев, И. Н. Кожанова // Здравоохранение. – 2023. – № 8. – С. 25–34.

8-А. Дмитриев, Е. В. Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у пациентов из группы высокого риска / Е. В. Дмитриев, А. В. Любушкин // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 296–305.

Материалы конференций и тезисы докладов

9-А. Дмитриев, Е. В. Эффективность вторичной профилактики геморрагических осложнений и фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А / Е. В. Дмитриев // Российский форум по тромбозу и гемостазу: сб. материалов совместно с 10-й (юбил.) конф. поклин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 08–10 окт. 2020 г. / Нац. ассоц. по тромбозу и гемостазу. – М., 2020. – С. 140.

10-А. Первые результаты генетической диагностики гемофилии А в Республике Беларусь / А. В. Любушкин, Е. В. Дмитриев, И. Е. Гурьянова, О. В.

Алейникова // Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021: сб. материалов Побед. Конгр. НОДГО и РОДО, Москва, 25–27 нояб. 2021 г. / Нац. о-во дет. гематологов и онкологов. – [Опубл. в журн.] Рос. журн. дет. гематологии и онкологии. – 2021. – С. 74.

11–А. Дмитриев, Е. В. Индивидуальная и популяционная фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А / Е. В. Дмитриев // Российский форум по тромбозу и гемостазу: сб. материалов совместно с 11-й конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 17–19 марта 2022 г. / Нац. ассоц. по тромбозу и гемостазу. – М., 2022. – С. 117.

12–А. Dmitriev, E. V. Dose optimisation in children with severe haemophilia A on long-term octanate prophylaxis / E. V. Dmitriev // Abstracts of the ISTH 2022 Congress of the International society of thrombosis and haemostasis, London, 9–13 July 2022. – [Publ.] Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2022. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 362–363.

13–А. Дмитриев, Е. В. Индивидуальная и популяционная фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А / Е. В. Дмитриев // Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике: тез. постер. докл. участников Всерос. конгр. с междунар. участием, Москва, 1–3 июня 2023 г. – [Опубл. в журн.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 2, прил. 1. – С. 103.

14–А. Дмитриев, Е. В. Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь, 12-летний опыт работы / Е. В. Дмитриев // Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике: тез. постер. докл. участников Всерос. конгр. с междунар. участием, Москва, 1–3 июня 2023 г. – [Опубл. в журн.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 2, прил. 1. – С. 104.

Инструкция по применению

15–А. Метод определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А: инструкция по применению : № 060-0623: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29 сент. 2023 г. / Респ. Науч.-практ. Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии; авт.: Е. В. Дмитриев, А. В. Любушкин, Л. И. Волкова, 2023. – 13 с.

Рационализаторские предложения

Определение вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой гемофилией А на основании определения генетического профиля пациентов: рац. предложение № 153: утв. Респ. науч.-практ. центром дет. онкологии, гематологии и иммунологии / Е. В. Дмитриев. – Минск, 2023.

Метод медицинской профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у ранее не леченных пациентов из группы высокого генетического

риска: рац. предложение № 154: утв. Респ. науч.-практ. центром дет. онкологии, гематологии и иммунологии / Е. В. Дмитриев. – Минск, 2024.

Компьютерная программа Antihemokcalculator для расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного лекарственного средства: рац. предложение № 164: утв. Респ. науч.-практ. центром дет. онкологии, гематологии и иммунологии / Е. В. Дмитриев. – Минск, 2024.

Компьютерная программа «Antihemokcalculator для расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного лекарственного средства», свидетельство Национального центра интеллектуальной собственности о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права № 1758-КП от 25.07.2024 / Е. В. Дмитриев, В. Р. Вертелко, П. Ю. Бобрик.

Дмитриев Евгений Вячеславович

Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей

Ключевые слова: пациенты, гемофилия А, ингибиторная форма, факторы риска и медицинская профилактика ингибиторов свертывания, фармакокинетика.

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией А путем снижения частоты возникновения патологических ингибиторов свертывания у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов и индивидуального фармакокинетического расчета режима профилактического введения концентрата фактора VIII.

Методы исследования: коагулологические, молекулярно-генетические, фармакокинетические, статистические.

Полученные результаты и их новизна:

Впервые разработан метод медицинской профилактики появления патологических ингибиторов свертывания к вводимому фактору VIII у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов из группы высокого риска с гемофилией А тяжелой степени, предусматривающий введение пациентам с нулевыми мутациями гена F8 концентрата факторов свертывания крови VIII плазменного происхождения в дозе 10-15МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 19 недель, а с 20 по 50 дни введения в дозе 25-30МЕ/ кг 1 раз в неделю.

Впервые разработан алгоритм индивидуального расчета величины профилактической дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания крови, позволяющий поддерживать на заданном уровне коагуляционную активность крови пациента перед введением очередной профилактической дозы. Разработан электронный калькулятор «Antihemokcalculator для расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного лекарственного средства».

Рекомендации по использованию: Полученные результаты могут быть использованы для медицинской профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания крови, а также для медицинской профилактики кровотечений путем персонализированного расчета дозы и кратности введения антигемофильного препарата пациентам с гемофилией А.

Область применения: гематология, педиатрия.

Дзмітрыеў Яўген Вячаслававіч

Фактары рызыкі і медыцынская прафілактыка інгібіторнай формы гемафіліі А ў дзяцей

Ключавыя словы: пацыенты, гемафілія А, інгібіторная форма, фактары рызыкі і медыцынская прафілактыка інгібітараў згортвання, фармакакінэтыка.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з гемафіліяй А шляхам зніжэння частаты ўзнікнення паталагічных інгібітараў згортвання ў раней не лечаных (або мінімальна лечаных) пацыентаў і індывідуальнага фармакакінэтычнага разліку рэжыму прафілактычнага ўвядзення канцэнтрату фактару VIII.

Метады даследавання: каагулалагічныя, малекулярна-генетычныя, фармакакінэтычныя, статыстычныя.

Атрыманая вынікі і іх новізна:

Упершыню распрацаваны метады медыцынскай прафілактыкі з'яўлення паталагічных інгібітараў згортвання да ўводзімага фактару VIII у раней не лечаных (або мінімальна лечаных) пацыентаў з групы высокай рызыкі з гемафіліяй А цяжкай ступені, які прадугледжвае ўвядзенне пацыентам з нулявымі мутацыямі гена F8 канцэнтрату фактараў згортвання плазменнага паходжання ў дозе 10-15 МЕ / кг 1 раз у тыдзень на працягу першых 19 тыдняў, а з 20 па 50 дні ўвядзення ў дозе 25-30МЕ / кг 1 раз у тыдзень.

Упершыню распрацаваны алгарытм індывідуальнага разліку велічыні прафілактычнай дозы і кратнасці ўвядзення канцэнтрату фактару згортвання крыві, які дазваляе падтрымліваць на зададзеным узроўні каагуляцыйнай актыўнасці крыві пацыента перад увядзеннем чарговай прафілактычнай дозы. Распрацаваны электронны калькулятар: «Antihemokcalculator для разліку велічыні і інтэрвалу часу паміж увядзеннямі прафілактычнай дозы антыгемофильнага лекавага сродку».

Рэкамендацыі па выкарыстанні: Атрыманая вынікі могуць быць выкарыстаны для медыцынскай прафілактыкі ўзнікнення паталагічных інгібітараў згортвання крыві, а гэтак жа для медыцынскай прафілактыкі крывацёкаў шляхам персаніфікаванага разліку дозы і кратнасці ўвядзення антыгемофильнага прэпарата пацыентам з гемафіліяй А.

Вобласць ужывання: гематалогія, педыятрыя.

RESUME

Dmitriev Evgeniy Vyacheslavovich

Risk factors and medical prevention of inhibitory form of hemophilia A in children

Key words: patients, hemophilia A, inhibitory form, risk factors and medical prevention of coagulation inhibitors, pharmacokinetics.

Purpose of the study: to improve the efficiency of medical care for patients with hemophilia A by reducing the incidence of pathological coagulation inhibitors in previously untreated (or minimally treated) patients and individual pharmacokinetic calculation of the prophylactic administration regimen of factor VIII concentrate.

Research methods: coagulological, molecular-genetic, pharmacokinetic, statistical.

The results obtained and their novelty:

For the first time, a method for the medical prevention of pathological inhibitors to infused factor VIII has been developed. This method is intended for high-risk, previously untreated (or minimally treated) patients with severe hemophilia A. The regimen involves administering plasma-derived factor VIII concentrate to patients with null F8 gene mutations at a dose of 10-15 IU/kg once weekly for the first 19 weeks, followed by a dose of 25-30 IU/kg once weekly from week 20 to week 50.

For the first time, an algorithm for the individual calculation of the prophylactic dose and dosing frequency of a blood coagulation factor concentrate has been developed. This algorithm makes it possible to maintain a patient's blood coagulation activity at a predetermined level prior to the administration of the next prophylactic dose. The "Antihemocalculator" electronic calculator has been developed to determine the dose value and the time interval between administrations of a prophylactic dose of an antihemophilic medicinal product.

Recommendations for use: The obtained results can be used for the medical prevention of pathological inhibitor development, as well as for the medical prevention of bleeding through personalized calculation of the dose and dosing frequency of an antihemophilic medicinal product for patients with hemophilia A.

Area of application: hematology, pediatrics.



Подписано в печать 17.11.2025.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,28. Тираж 60 экз. Заказ № 364.

ФТИ НАН Беларуси.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/12 от 21.11.2013.
220084, ул. Академика Купревича, 10, г. Минск.