

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛПРОЛИКСА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ГЕМОФИЛИИ В.

Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Исматова Г.Н., Иргашова Д.Н.

РСНПМЦ Гематологии МЗ РУз.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7546366>

Гемофилия В -это наследственное заболевание свертывающей системы крови, сцепленное с X-хромосомой, характеризующееся снижением или молекулярными аномалиями IX фактора свертывания. Актуальность изучения данной темы заключается в том, что при несвоевременной диагностике и поздно начатом лечении гемофилия может привести к тяжелым последствиям. В лечении больных гемофилией основным компонентом является своевременная адекватная пожизненная заместительная терапия, позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме. Основная цель такой гемостатической терапии – повысить содержание дефицитного фактора в крови больного до эффективного уровня.

Ключевые слова: гемартроз, коагулопатия, геморрагия, системы свертывания крови.

Актуальность. Гемофилия редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови). При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме. Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы). Для обеспечения нормального гемостаза необходимо, чтобы уровень плазменных факторов свёртывания был не ниже 30 % от нормы. При гемофилии лёгкой степени содержание фактора свёртывания составляет от 5 % до 25 % от нормы, при гемофилии средней тяжести концентрация VIII и IX факторов снижается ниже 5 %, а у пациентов с тяжёлой формой гемофилии содержание плазменных факторов свёртывания опускается ниже 1 %.

Ведущими симптомами гемофилии В являются повышенная кровоточивость с первых месяцев жизни; подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, обусловленные ушибами, порезами, различными хирургическими вмешательствами; гематурия; обильные посттравматические кровотечения; гемартрозы крупных

суставов с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию контрактур и анкилозов.

Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же обычно выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц. В связи с тем, что современная медицина существенно продлевает среднюю продолжительность жизни больных гемофилией, то определённо можно сказать, что случаи гемофилии у девочек будут встречаться всё чаще. Кроме того, примерно в 15—25 % случаев обследование матерей мальчиков, страдающих гемофилией, не выявляет указанных мутаций генов, что означает появление мутации в момент формирования родительской половой клетки.

Целью данной работы является изучение уровня фактора IX у больных гемофилией В при заместительной терапии рекомбинантными препаратами факторов свертывания крови.

Научная новизна. Современная заместительная терапия препаратами фактора IX свертывания приведет к уменьшению степени выраженности клинических симптомов заболевания, а также улучшению качества жизни пациентов, что снижает риск развития осложнений.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования были использованы клинические и лабораторные данные 60 пациентов, которые госпитализировались в РСНПМЦГ МЗ РУз с диагнозом «Гемофилия В», тяжелая форма течения. Пациенты госпитализировались по поводу гемартрозов коленных суставов. Эти пациенты составили исследуемую группу. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании эффективности препарата Алпроликса. Возраст пациентов составлял от 10 до 55 лет.

У всех больных были обследованы клинические, биохимические и коагулологические методы исследования.

Главный принцип лечения гемофилия В – специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания. Концентраты фактора производятся либо из человеческой плазмы (плазматические), либо они генетически модифицированы (рекомбинантные).

Заместительную терапию осуществляли препаратом Алпроликс-рекомбинантным фактором фузогена IX для лечения гемофилии типа В. Это средство, содержит активное вещество эфтренаког альфа, рекомбинантный фактор свертывания крови IX, слитый белок Fc. Фактор IX

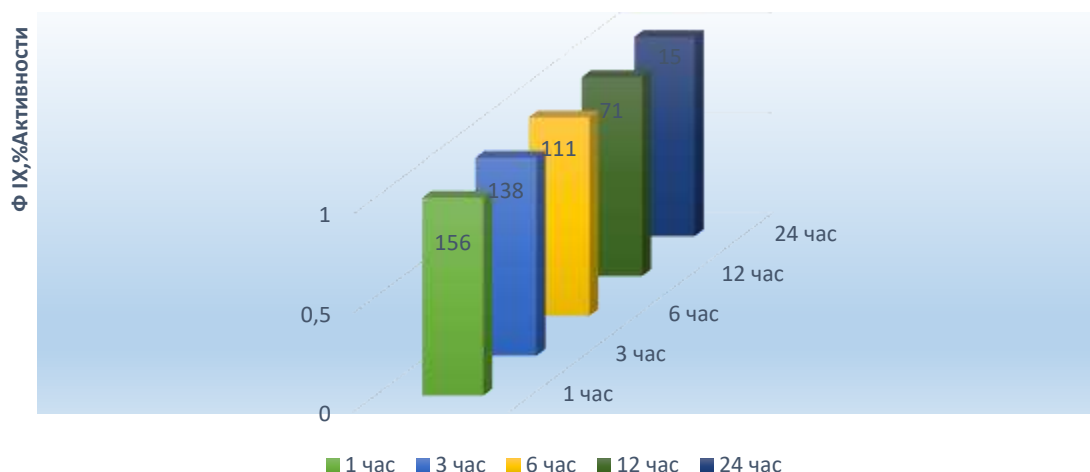
— это белок, который в норме естественным образом вырабатывается в организме и необходим для образования сгустков крови и остановки кровотечения. У пациентов с гемофилией В фактор IX отсутствует или не работает должным образом. Алпроликс используется для замены отсутствующего или дефицитного фактора IX. Это лекарство, применяется для лечения и профилактики кровотечений у всех возрастных групп пациентов с гемофилией В (наследственное нарушение свертываемости крови, вызванное дефицитом фактора IX). Алпроликс повышает уровень фактора IX в крови и временно устраняет склонность к кровотечениям. Слитый белок Fc в этом лекарстве увеличивает продолжительность действия лекарства.

Алпроликс производится по рекомбинантной технологии без добавления каких-либо компонентов человеческого или животного происхождения в процессе производства. Рекомбинантные факторы свёртывания крови (РФСК) представляют собой лиофилизированные препараты гликопротеинов, обладающие биологической активностью фактора свёртывания крови, выделенного из плазмы, и предназначенные для заместительной терапии при заболеваниях, связанных с нарушениями системы свертывания крови.

Результаты и обсуждение. У 60 больных, получавших внутривенно Алпроликс (30 МЕ/кг массы тела), уровень фактора IX через 1 час поднялся до $156,13 \pm 4,26\%$; через 3 часа уровень фактора IX снизился до $138,07 \pm 3,54\%$, через 6 часов – до $111,09 \pm 4,31\%$, через 12 часов – до $71,4 \pm 5,53\%$, через 24 часа – до $15,6 \pm 7,38\%$, а через 48 часа – до $5,58 \pm 2,34\%$ (рис. 1).

Рис.1. Активность IX фактора у больных гемофилией после введения препаратов Алпроликса

АЛПРОЛИКС



При анализе изменения уровня активности F IX в крови пациентов после введения расчетной дозы «Алпроликс» в динамике были получены индивидуально различающиеся кривые, отражающие зависимость изменения активности фактора от времени. Максимальный подъем уровня F IX был отмечен у 32 пациентов через 30 мин, у 10 пациентов через 1 час, и у 18 пациентов через 1,5 часа после введения препарата. Его среднее значение $156,13 \pm 4,56\%$ активности (минимум – 135%, максимум – 169%). При этом ожидаемый пик подъема уровня F IX, рассчитанный для каждого пациента как отношение введенной дозы препарата к объему циркулирующей плазмы у данного пациента, составил, в среднем, $71,43 \pm 6,53\%$; (минимум 85,3%, максимум – 99,3%). Определение фактического подъема уровня фактора IX проводилось для определения восстановления активности, которое отражает долю вводимого препарата, определяющую подъем уровня фактора вскоре после введения. В нашем исследовании расчетное значение восстановления активности фактора характеризовались значительными колебаниями, и составило $156,13 \pm 4,26\%$. Через 3 часа уровень F IX у пациентов в среднем снизился до $138,07 \pm 3,54\%$, через 6 часов - до $111,09 \pm 4,31\%$, через 12 часов составил $71,4 \pm 5,53\%$, через 24 часа – снижался до уровня $15,6 \pm 7,38\%$ а через 48 часа – снижался до уровня $5,8 \pm 2,38\%$. Также были исследованы другие показатели крови до и после введения препарата.

Выполненные лабораторные исследования до лечение: Коагулограмма: АЧТВ $98,5 \pm 9,34$ сек; ТВ $17,2 \pm 0,32$ сек; ПВ $14 \pm 0,54$ секунд; ПТИ- $103,5 \pm 2,03\%$; МНО- $0,91 \pm 0,61$; Фибриноген- $6,486,48 \pm 0,48$ мг/дл; Фибринолитическая активность- $180,5 \pm 20,58$ мин., Толерантность к гепарину- $22,5 \pm 0,32$ мин., Ф.IX- $2,3 \pm 0,84\%$, ингибитор фактора IX- 0 БЕ.

Общий анализ крови: ЦП-0,84±0,48, СОЭ 33±6,54 мм/час; Сегментоядерные нейтрофилы-77,4±4,63 %; Базофилы- 0,0 %; Лимфоциты-21,3± 6,43 %; Моноциты-5,5 %; Эозинофилы-0,5± 0,27 %; Гематокрит (HCT)-35±8,41%; Гемоглобин (HGB)-98,0± 7,65 г/л; Лейкоциты (WBC)-7,3± 5,25 x 10⁹/л; Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH)-31,3± 4,44 пг; Средний объем эритроцита (MCV)-86± 3,52 мкм ; Тромбоциты (PLT)-206,00± 6,45 x 10⁹/л; Эритроциты (RBC)-3,4± 7,32 x 10¹²/л;

Биохимический анализ крови: Общий белок — 68± 5,61 г/л; АЛат — 9± 2,33 ед/л; Прямой билирубин — 3,2± 0,43 мг/л; Общий билирубин — 10± 2,52 мг/л; АСТ — 16± 3,83 ед/л; Калий — 4,3± 0,54 ммоль/л; Кальций — 1,28±0,43 ммоль/л, Глюкоза — 4,2± 0,32 ммоль/л; Мочевина- 6,2± 1,43 ммоль/л; Креатинин — 59± 8,31 мкмоль/л; Na — 142± 6,63 ммоль/л;

Лабораторные исследования после лечение: Коагулограмма: АЧТВ — 39,6± 6,43*сек; ТВ — 15,4±0,28 сек; ПВ — 13±0,48 секунд; ПТИ — 107,8±1,40 %; МНО — 0,89±0,32; Фибриноген — 4,03±0,30*мг/дл; Фибринолитическая активность-160,88±15,48 мин., Толерантность к гепарину-10,4±0,21мин., Ф.IX —156,13±4,56*%,;

Общий анализ крови: ЦП-0,98±0,54; СОЭ — 10±4,33 мм/ч; Сегментоядерные нейтрофилы — 63,1± 7,21 %; Лимфоциты — 32,9± 6,53 %; Моноциты — 5,1± 0,45 %; Эозинофилы — 0,8± 0,43 %; Лейкоциты (WBC) — 5,1± 0,83 x10⁹/л; Эритроциты (RBC) — 4,1± 0,63 x10¹²/л; Гемоглобин (HGB) — 114,0±7,43 г/л; Гематокрит (HCT) — 39±5,46%; Тромбоциты(PLT)—213±8,23x10⁹/л; Базофилы—0,0%;

После введения Алпроликс отмечено достоверное повышение активности фактора IX до необходимого гемостатического уровня с 2,3% до 156,1% (p<0,001), укорочение АПТВ с 98,5 до 39,6сек.(p<0,01), толерантность к гепарину с 22,5±0,32 до 10,4±0,21 (p<0,01). Отмечены изменения и других показателей коагулограммы (ПТИ, ТВ, фибриногена, фибринолитической активности), однако они были незначительными (p>0,05).

Таким образом, терапия концентратами факторов свертывания крови отличается более высокой эффективностью и отсутствием серьезных осложнений, как трансмиссивные инфекции, вирусный гепатит и формирование тяжелых артропатий. Терапия концентратами свертывания крови приводит к снижению уровня инвалидизации больных гемофилией, улучшению качества жизни данной группы пациентов. Адекватное применение концентратов факторов свертывания крови при терапии гемофилии приводит к значительному снижению госпитализаций, к сокращению сроков пребывания больного в стационаре. Рекомбинантный

фактор Алпроликс являются высокоэффективным гемостатическим препаратом в терапии гемофилии В, повышая уровень дефицитного фактора.

Показано, что восстановление активности фактора IX в плазме после введения препарата Алпроликс происходит в соответствии с расчетными показателями. Возникновение иммунных ингибиторов в ответ на введение препарата Алпроликса не отмечалось.

Доказано, что препарат Алпроликс позволяет получить лечебный эффект при оказании высокоспециализированной помощи больным гемофилией В с гемартрозами коленных суставов и длительных кровотечений.

References:

1. Андреева Т.А., Селиванов Е. А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии – М., 2010. - №1. - С. 32-41.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенина Т.В. Лечение кровотечений различной этиологии препаратами рекомбинантного активированного фактора VII. Медицинский вестник Северного Кавказа, Научно-практический журнал. 2008.№2.С138-141.
3. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Гусякова О.А., Зубова И.А., Евсеева Т.Ю. Особенности системы гемостаза при гемофилии. Казанский медицинский журнал. 2010. том 91, №4, С 438-441.
4. Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Игнатъев С.В., Тарасова Л.Н. Гемостазиологические показатели у больных гемофилией при заместительной терапии гемоктином. Вестник службы крови России. 2012. №3. С-53-56.
5. Румянцев А. Г., Румянцев С. А., Чернов В. М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2013. — 211 с.
6. Самсонова Н. Н., Климович Л. Г. Использование рекомбинантного активированного фактора в кардиохирургии. //Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 4 (48). — С. 41-46.
7. Тарасова И. С. Иннонафактор — первый отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови IX. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2015. — № 3. — С. 14-19.
8. Устинникова О. Б., Бондарев В. П, Рунова О. Б. Рекомбинантные факторы свертывания крови: особенности структуры и оценки качества. // Молекулярная медицина. — 2015. — № 6. — С.23-29.

9. Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р., Васильев С.А., Копылев К.Г.
Вестник службы крови России. 2015. №2. С-68-73.