

Международный научно-практический журнал

# ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Восточная  
Европа

www.recipe.by

2017, том 3, № 1

## Беларусь

### Учредители:

УП «Профессиональные издания»;  
ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;  
ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»;  
УЗ «9-я городская клиническая больница»

### Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь.  
Свидетельство № 1763 от 27 апреля 2015 г.

### Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.  
Тел.: +375 (17) 322 16 77, (17) 322 16 78,  
e-mail: gemtrans@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.

**Заместитель главного редактора**

Глушук В.А.

**Руководитель службы рекламы**

**и маркетинга** Коваль М.А.

**Технический редактор** Нужин Д.В.

## Украина

### Учредители:

Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л. Шупика;  
УП «Профессиональные издания»

### Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной  
службой Украины 02 ноября 2015 г.  
Свидетельство КВ № 21667-1567Р

### Представительство в Украине:

ООО «Издательский дом  
"Профессиональные издания"»

**Директор** Ильина В.А.

**Контакты:** тел.: +38 (067) 363 65 05,

(095) 091 24 50;

e-mail: profidom@ukr.net

## Россия

### Учредители:

ООО «Вилин»

### Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и  
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
18 сентября 2015 г.  
Свидетельство ПИ № ФС77-63514

### Представительство

**в Российской Федерации:**

ООО «Вилин»

214006, Смоленск, пст Пасово.

Тел./факс: +7 920 301 00 19,

e-mail: volkov@para-la-oro.com

Электронная версия журнала доступна на сайте gemtrans.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Издательский дом "Профессиональные издания"».

В Беларуси подписка оформляется через каталог РУП «Белпочта»: индивидуальный индекс – 00315, ведомственный индекс – 003152.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.  
Цена свободная.

Подписано в печать: 11.04.2017  
Тираж (Беларусь) 500 экз.  
Тираж (Украина) 1000 экз.  
Тираж (Россия) 3500 экз.  
Заказ №

Формат 70×100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано** в типографии ФЛП Нестерова Л.О.  
Тел.: +380682262444

© «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2017

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2017

## Беларусь

### Главный редактор

Алейникова О.В.

### Редакционная коллегия:

Белевцев М.В. (Минск)  
Дмитриев В.В. (Минск)  
Искров И.А. (Минск)  
Качан Г.Л. (Минск)  
Климович О.В. (Минск)  
Кустанович А.М. (Минск)  
Миланович Н.Ф. (Минск)  
Потапнев М.П. (Минск)  
Свириновский А.И. (Минск)  
Хулуп Г.Я. (Минск)  
Углова Т.А. (Минск)  
Усс А.Л. (Минск)

## Украина

### Главный редактор

Выдыборец С.В.

### Редакционная коллегия:

Бабийчук Л.А. (Харьков)  
Бешешко В.Г. (Киев)  
Бруслова Е.М. (Киев)  
Выговская Я.И. (Львов)  
Гайдуюкова С.Н. (Киев)  
Гаркава Е.Г. (Киев)  
Гартовская И.Р. (Киев)  
Гордиенко А.И. (Киев)  
Горяинова Н.В. (Киев)  
Гусева С.А. (Киев)  
Жулкевич И.В. (Тернополь)  
Клименко С.В. (Киев)  
Кондрацкий Б.А. (Львов)  
Крячок И.А. (Киев)  
Кучер Е.В. (Киев)  
Лановенко И.И. (Киев)  
Лунёва А.Г. (Киев)  
Минченко Ж.Н. (Киев)  
Мороз Г.И. (Киев)  
Новак В.Л. (Львов)  
Песоцкая Л.А. (Днепр)  
Перехрестенко П.М. (Киев)  
Попович Ю.Ю. (Ужгород)  
Рыбальская Л.П. (Киев)  
Сергиенко А.В. (Киев)  
Сивак Л.А. (Киев)  
Скрыпник И.М. (Полтава)  
Тимченко А.С. (Киев)  
Третьяк Н.Н. (Киев)  
Федоровская Е.А. (Киев)

## Россия

### Главный редактор

Румянцев А.Г.

### Редакционная коллегия:

Афанасьев Б.В. (Санкт-Петербург)  
Масчан А.А. (Москва)  
Османов Е.А. (Москва)  
Ройтман Е.В. (Москва)  
Рукавицын О.А. (Москва)  
Румянцев С.А. (Москва)  
Савченко В.Г. (Москва)

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

International scientific journal

# HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Eastern Europe

Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa

www.recipe.by

2017, volume 3, № 1

## Belarus

### Founder:

UE "Professional Editions";  
GU "Republican Scientific and Practical  
Center of Pediatric Oncology, Hematology  
and Immunology";  
GU "Republican Scientific-Practical Center  
of Transfusion and medical biotechnologies";  
UZ "9<sup>th</sup> Clinical Hospital"

### The journal is registered

in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 1763 27.04.2015

### Address of the editorial office:

220049, Minsk, Knorin str., 17.  
Phone: +375 (17) 322 16 77, (17) 322 16 78,  
e-mail: gemtrans@recipe.by

**Director** Evtushenko L.

**Deputy editor-in-chief** Glushuk V.

**Head of advertising and marketing** Koval M.

**Technical editor** Nuzhyn D.

## Ukraine

### Founders:

P. Shupyk National Medical Academy  
of Post-Graduate Education;  
UE "Professional Editions"

### The journal is registered

at State Registration Service of Ukraine  
November 02, 2015  
Certificate HF №21667-1567R

### Representative Office in Ukraine:

LLC "Publishing house «Professional Edition»"

**Director** Ilyina V.

### Contacts:

phone: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50;  
e-mail: profidom@ukr.net

## Russia

### Founders:

LLC "Vilin"

### The journal is registered

Federal Service for Supervision of Commu-  
nications, Information Technology and Mass  
Media (Roskomnadzor) September 18, 2015  
Certificate PI number FS77-63514

### Representative Office in Russian

#### Federation:

LLC "Vilin"

214006, Smolensk, Pasovo.  
Phone/fax: +7 920 301 00 19,  
e-mail: volkov@para-la-oro.com

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

In Ukraine the subscription is made out through office LLC "Publishing house «Professional Edition»".

In Belarus the subscription is made out through the Republican unitary enterprise "Belposhta" individual index – 00315; departmental index – 003152.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.  
The price is not fixed.

Sent for the press 11.04.2017.  
Circulation is 500 copies (Belarus).  
Circulation is 1000 copies (Ukraine).  
Circulation is 3500 copies (Russia).  
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

**Printed** in printing house FLP Nesterova L.O.  
Phone: +380682262444

© "Hematology. Transfusiology. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017

## Belarus

### Editor-in-chief

Aleinikova O.

### Editorial Board:

Belevtsev M. (Minsk)  
Dmitiriev V. (Minsk)  
Hulup G. (Minsk)  
Iskrov I. (Minsk)  
Kachan G. (Minsk)  
Klimovich O. (Minsk)  
Kustanovich A. (Minsk)  
Milanovic N. (Minsk)  
Potapnev M. (Minsk)  
Svirnovski A. (Minsk)  
Uglova T. (Minsk)  
Uss A. (Minsk)

## Ukraine

### Editor-in-chief

Vydyborets S.

### Editorial Board:

Babiychuk L. (Kharkiv)  
Bebeshko V. (Kyiv)  
Bruslova E. (Kyiv)  
Fedorovskaya E. (Kyiv)  
Gaidukova S. (Kyiv)  
Garkava E. (Kyiv)  
Gartovskaya I. (Kyiv)  
Gordienko A. (Kyiv)  
Goryainova N. (Kyiv)  
Guseva S. (Kyiv)  
Klimenko S. (Kyiv)  
Kondratsky B. (Lviv)  
Kryachok I. (Kyiv)  
Kucher E. (Kyiv)  
Lanovenko I. (Kyiv)  
Luneva A. (Kyiv)  
Minchenko Zh. (Kyiv)  
Moroz G. (Kyiv)  
Novak V. (Lviv)  
Pesotskaya L. (Dnipro)  
Perehrestenko P. (Kyiv)  
Popovich Y. (Uzhgorod)  
Ribalskaya L. (Kyiv)  
Sergienko A. (Kyiv)  
Sivak L. (Kyiv)  
Skripnik I. (Poltava)  
Timchenko A. (Kyiv)  
Tretiak N. (Kyiv)  
Vigovskaya Y. (Lviv)  
Zhulkevich I. (Ternopil)

## Russia

### Editor-in-chief

Rumyantsev A.

### Editorial Board:

Afanasiev B. (St. Petersburg)  
Maschan A. (Moscow)  
Osmanov E. (Moscow)  
Roitman E. (Moscow)  
Rukavitsin O. (Moscow)  
Rumyantsev S. (Moscow)  
Savchenko V. (Moscow)

### Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author

Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала, который вы держите в руках, посвящен, как и предыдущие выпуски, актуальным вопросам современной гематологии и трансфузиологии. Традиционно, номер за номером, в нашем издании представлены как новые достижения в гематологической службе и службе крови, так и такие, что позволяют читателю заглянуть в увлекательную историю изучения системы крови, иммуногематологии, в мир смелых экспериментов и фундаментальных открытий. Гематология и трансфузиология – молодые науки с древними корнями, которые имеют много общих точек соприкосновения. Они раскрываются как древо с ветвями взаимосвязанных научных школ, теорий и учений. Взгляд на эволюцию знаний, терминологию, инструментарий гематологов и трансфузиологов позволяет проследить также и контуры будущего этих специальностей, сложных, важных и многообещающих отраслей медицины, зачастую дающих человеку возможность не только выздороветь, а и возвратится к обычной трудовой деятельности и увлечениям, семейным заботам, творчеству.

Руководством Министерства здравоохранения Украины анонсируются новые реформы, проекты и схемы, которые должны сделать медицинскую помощь населению качественной и доступной. Изменения коснутся статуса медицинских учреждений, условий оплаты труда медицинского персонала, маршрутов пациентов, схем финансирования. Понятно, что для реализации планов, касающихся обновления системы, должна быть надежная финансовая основа. Однако реалии на сегодняшний день таковы, что внедрение стандартов и протоколов лечения онкогематологических заболеваний, с учетом международного опыта, в Украине затруднено, поскольку, зачастую, нет элементарных условий для внедрения новых методов лечения и диагностики, которыми уже давно пользуется весь мир.

Служба крови Украины в ближайшее время также должна претерпеть значительные изменения и, в конечном счете, соответствовать европейским стандартам. В процессе реформирования, особое внимание будет уделено вопросам качества, стандартизации. В унисон требованиям времени, начиная с этого номера, наш журнал будет печатать материалы, которые помогут врачам службы крови наших стран улучшить показатели качества компонентов крови, в частности, плазмы крови. Безусловно, достичь качества, стандартности и безопасности донорской плазмы, как в Украине, так и в других государствах можно только путем строгого соблюдения регламентирующих документов с момента ее заготовки и передачи на хранение. Важным звеном в этой цепи является правильная организация и регистрация всех этапов прохождения ее от донора к переработке, и, в конечном итоге, к пациенту. Для выполнения указанных требований в Украине, необходимо переработать существующие и создать новые стандарты и регламентирующие документы в соответствии с европейскими и мировыми стандартами. Вероятным является внедрение новых технологий, что позволит расширить спектр номенклатурной продукции из плазмы крови. Важной задачей на ближайшую перспективу будет оставаться обеспечение инфекционной безопасности плазмы и препаратов из нее.

С приходом весны, природа делает новый виток своего обновления. После первых подснежников, будут радовать глаз крокусы, примулы, нарциссы, тюльпаны, порывы ветерка окунут нас в вишневу метель лепестков и это придаст нам еще большей уверенности в том, что мы все осилим, что у нас все сложится хорошо, что мы сможем и далее достигать новых вершин в своем профессионализме.

Главный редактор С.В. Выдыборец  
Киев, апрель 2017



**Организация гематологической помощи**  
 Оптимизация гемотрансфузионной помощи  
 в военно-лечебных учреждениях  
 Вооруженных Сил Украины  
*Замковий А.Д.* .....8

**Оригинальные исследования.**  
**Научные публикации**

Оценка эффективности и безопасности  
 рекомбинантного фактора IX в лечении  
 пациентов с гемофилией В,  
 ранее получавших концентраты  
 плазматического фактора IX, в Украине  
*Клименко С.В., Сташишин О.В.,*  
*Аверьянов Е.В., Семеняка В.И., Шпак С.Б.,*  
*Адзигитова Л.В., Гаркуша М.Г.,*  
*Гартовская И.Р., Голубева Л.В.,*  
*Ермолицкая И.П., Замятина Н.Н.,*  
*Кмита Г.Г., Козлов В.П., Кудрявцев Е.Д.,*  
*Лукьянец Е.В., Лунева А.Г., Нагорная А.П.,*  
*Наумец А.Я., Олейник А.А., Попович Ю.Ю.,*  
*Придюк П.И., Рехтман Г.Б., Самура Б.Б.,*  
*Селина И.А., Чубатенко В.А.,*  
*Хейломская Т.А.* .....17

Эффективность множественных  
 переливаний тромбоцитов  
*Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С.,*  
*Жибурт Е.Б.* .....30

Влияние комплексного инфузионного  
 препарата полифункционального действия  
 на водно-электролитный обмен  
 у пациентов после субтотальной  
 резекции желудка  
*Примак С.В., Дзись Б.Р., Новак В.Л.,*  
*Евстахевич И.И., Дзись Р.П.* .....38

Рекомбинантный человеческий  
 тромбопоэтин улучшает  
 восстановление тромбоцитов после  
 аллогенной трансплантации  
 гемопоэтических стволовых клеток:  
 рандомизированное контролируемое  
 клиническое исследование  
*Цзян Мин, Пан Синь,*  
*Сюй Чэнь, Чэнь Цзянь-Линь,*  
*Фан Янг, Лу Сяо, Чжан Вей-Йи,*  
*Ли Ю-Хон Нин, Хон-Мей,*  
*Ли Бо-Тао, Ху Лян-Дин, Жэнь Цзин,*  
*Ю Чжи-Ен, Ван Цин-Хань, Чэнь Ху* .....44

Минимальная остаточная болезнь –  
 независимый предиктор 10-летней общей  
 выживаемости и выживаемости  
 без прогрессирования заболевания  
 у пациентов с хроническим  
 лимфоцитарным лейкозом  
*Марван Квок, Энди С. Рэвстрон,*  
*Авраам Варгхес, Паул А.С. Эванс,*  
*Шейла Дж.М. О'Коннор, Чи Доути,*  
*Даррен Дж. Ньютон, Паул Моретон,*  
*Петер Хиллман* .....58

**Обзоры. Лекции**  
 Посттрансфузионные реакции  
 и осложнения  
*Выдыборец С.В., Гайдукова С.Н.* .....67

Анемия при критических состояниях:  
 проблемы и решения трансфузионной  
 терапии  
*Усенко Л.В., Царев А.В.* .....82

**Врачебная практика**  
 Возможные гематологические изменения  
 при проведении системной  
 радионуклидной терапии у пациентов  
 с множественными костными  
 метастазами  
*Фирсова М.Н.* .....94

Современные подходы  
 к оптимизации профилактики  
 антрациклиновой кардиотоксичности  
 у онкогематологических пациентов  
 при сопутствующей ишемической  
 болезни сердца  
*Скрыпник И.Н., Маслова А.С., Лыманец Т.В.,*  
*Гусаченко Ю.А.* .....101

**Международный опыт**  
 Рекомендации по применению  
 терапевтического афереза в клинической  
 практике – доказательный подход  
 редакционного комитета  
 американского сообщества по аферезу:  
 седьмой специальный выпуск.  
 Часть 1  
*Шварц Дж., Падманабхан А., Акви Н.,*  
*Балоган Р.А., Коннелли-Смит Л.,*  
*Делани М., Данбар Н.М., Витт Ф., Ву Я.,*  
*Шаз Б.Х.* .....113

## Organization of hematologic care

Optimization of blood transfusion assistance into the military medical establishments of Armed Forces of Ukraine  
*Zamkovyi A.* ..... 8

## Original research.

### Scientific publication

Evaluating recombinant factor IX treatment safety and efficacy in ukrainian patients with hemophilia B, previously treated with plasma derived factor IX  
*Klymenko S., Stasyshyn O., Averyanov E., Semenyaka V., Shpak S., Adjigitova L., Garkusha M., Gartovska I., Golubeva L., Ermolitskaya I., Zamyatina N., Kmita G., Kozlov V., Kudryavtsev E., Lukyanets E., Lunova G., Nagornaya A., Naumets A., Oleinik A., Popovich Y., Pridyuk P., Rechtman G., Samura B., Selina I., Chubatenko V., Kheylomska T.* ..... 17

Effectiveness of multiple platelet transfusions  
*Ayupova R., Sultanbaev U., Zhiburt E.* ..... 30

Influence of a complex infusion drugs of polyfunctional effect on water-electrolyte metabolism in patients after subtotal gastrectomy  
*Prymak S., Dzis B., Novak V., Yevstahevych I., Dzis R.* ..... 38

Recombinant human thrombopoietin improves platelet recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical trial  
*Jiang Min, Pan Xin, Xu Chen, Chen Jian-Lin, Yang Fan, Lou Xiao, Zhang Wei-Yi, Li Yu-Hong Ning Hong-Mei, Li Bo-Tao, Hu Liang-Ding, Ren Jing, Yu Zhi-Yong, Wang Qing-Han, Chen Hu.* ..... 44

Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year progression-free and overall survival in CLL  
*Marwan Kwok, Andy C. Rawstron, Abraham Varghese, Paul A.S. Evans, Sheila J.M. O'Connor, Chi Doughty, Darren J. Newton, Paul Moreton, Peter Hillmen.* ..... 58

### Reviews. Lectures

Posttransfusion reactions and complications  
*Vydyborets S., Gaidukova S.* ..... 67

Anemia in critical conditions: problems and solutions transfusion therapy  
*Usenko L., Tsarev A.* ..... 82

### Practice

Potential hematological changes occurring in case of systemic radionuclide therapy applied in patients with multiple bone metastasis  
*Firsova M.* ..... 94

Modern approaches to optimization of the anthracycline cardiotoxicity prevention in oncohematological patients with concomitant ischemic heart disease  
*Skrypnyk I., Maslova A., Lymanets T., Gusachenko I.* ..... 101

### International experience

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. Part 1  
*Joseph Schwartz, Anand Padmanabhan, Nicole AQUI, Rasheed A. Balogun, Laura Connelly-Smith, Meghan Delaney, Nancy M. Dunbar, Volker Witt, Yanyun Wu, Beth H. Shaz.* ..... 113

УДК 616.151.5

Клименко С.В.<sup>1,2</sup>, Стасишин О.В.<sup>3</sup>, Аверьянов Е.В.<sup>4</sup>, Семеняка В.И.<sup>4</sup>, Шпак С.Б.<sup>5</sup>, Адзигитова Л.В.<sup>6</sup>, Гаркуша М.Г.<sup>7</sup>, Гартовская И.Р.<sup>8</sup>, Голубева Л.В.<sup>9</sup>, Ермолицкая И.П.<sup>10</sup>, Замятина Н.Н.<sup>11</sup>, Кмита Г.Г.<sup>12</sup>, Козлов В.П.<sup>13</sup>, Кудрявцев Е.Д.<sup>14</sup>, Лукьянец Е.В.<sup>15</sup>, Лунова А.Г.<sup>2,16</sup>, Нагорная А.П.<sup>17</sup>, Наумец А.Я.<sup>18</sup>, Олейник А.А.<sup>19</sup>, Попович Ю.Ю.<sup>20</sup>, Придюк П.И.<sup>21</sup>, Рехтман Г.Б.<sup>22</sup>, Самура Б.Б.<sup>23</sup>, Селина И.А.<sup>24</sup>, Чубатенко В.А.<sup>25</sup>, Хейломская Т.А.<sup>2,16</sup>

<sup>1</sup> Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Всеукраинская ассоциация клинической химии и лабораторной медицины, Киев, Украина

<sup>3</sup> Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, Львов, Украина

<sup>4</sup> Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>5</sup> Университет Джорджа Мейсона, Вирджиния, США

<sup>6</sup> Больница скорой медицинской помощи, Черновцы, Украина

<sup>7</sup> Херсонская областная клиническая больница, Херсон, Украина

<sup>8</sup> Киевский областной онкологический диспансер, Киев, Украина

<sup>9</sup> Областной центр онкологии, Харьков, Украина

<sup>10</sup> Кировоградская областная больница, Кировоград, Украина

<sup>11</sup> Житомирская областная клиническая больница, Житомир, Украина

<sup>12</sup> Тернопольская университетская больница, Тернополь, Украина

<sup>13</sup> Одесская областная клиническая больница, Одесса, Украина

<sup>14</sup> Полтавская областная клиническая больница имени М.В. Склифосовского, Полтава, Украина

<sup>15</sup> Черкасский областной онкодиспансер, Черкассы, Украина

<sup>16</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>17</sup> Черниговский областной онкологический диспансер, Чернигов, Украина

<sup>18</sup> Ровенская областная клиническая больница, Ровно, Украина

<sup>19</sup> Винницкая областная клиническая больница имени Н.И. Пирогова, Винница, Украина

<sup>20</sup> Закарпатская областная клиническая больница имени А. Новака, Ужгород, Украина

<sup>21</sup> Сумская областная клиническая больница, Сумы, Украина

<sup>22</sup> Хмельницкая областная больница, Хмельницкий, Украина

<sup>23</sup> Запорожская областная клиническая больница, Запорожье, Украина

<sup>24</sup> Городская многопрофильная клиническая больница № 4 ДООС, Днепр, Украина

<sup>25</sup> Городская больница № 3, Краматорск, Украина

Klymenko S.<sup>1,2</sup>, Stasyshyn O.<sup>3</sup>, Averianov E.<sup>4</sup>, Semeniaka V.<sup>4</sup>, Shpak S.<sup>5</sup>, Adzhyhitova L.<sup>6</sup>, Garkusha M.<sup>7</sup>, Gartovska I.<sup>8</sup>, Golubeva L.<sup>9</sup>, Ermolitskaya I.<sup>10</sup>, Zamiatina N.<sup>11</sup>, Kmita G.<sup>12</sup>, Kozlov V.<sup>13</sup>, Kudryavtsev Y.<sup>14</sup>, Lukyanets E.<sup>15</sup>, Lunova G.<sup>2,16</sup>, Nagornaya A.<sup>17</sup>, Naumets A.<sup>18</sup>, Oliynik A.<sup>19</sup>, Popovich Y.<sup>20</sup>, Prydyuk P.<sup>21</sup>, Rechtman G.<sup>22</sup>, Samura B.<sup>23</sup>, Selina I.<sup>24</sup>, Chubatenko V.<sup>25</sup>, Kheylomska T.<sup>2,16</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Association of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Institute of Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup> George Mason University, Virginia, USA

<sup>6</sup> Emergency Hospital, Chernivtsi, Ukraine

<sup>7</sup> Kherson Regional Clinical Hospital, Kherson, Ukraine

<sup>8</sup> Kyiv Regional Oncology Center, Kyiv, Ukraine

<sup>9</sup> Regional Center of Oncology, Kharkiv, Ukraine

<sup>10</sup> Kirovograd Regional Hospital, Kirovograd, Ukraine

<sup>11</sup> CI «Regional Clinical Hospital n.a. O.F. Gerbachevsky» on behalf of Zhytomyr Regional Council, Zhytomyr, Ukraine

<sup>12</sup> TOS Ternopil University Hospital, Ternopil, Ukraine



- 
- <sup>13</sup> Odessa Regional Clinical Hospital, Odessa, Ukraine  
<sup>14</sup> Poltava Regional Clinical Hospital n.a. M.V. Sklifosovsky, Poltava, Ukraine  
<sup>15</sup> Cherkassy Regional Oncology Center ChOS, Cherkassy, Ukraine  
<sup>16</sup> P. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine  
<sup>17</sup> KLPU Chernihiv Regional Oncology Hospital, Chernihiv, Ukraine  
<sup>18</sup> Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine  
<sup>19</sup> Vinnytsya Regional Clinical Hospital n.a. M.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine  
<sup>20</sup> A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital, Uzhhorod, Ukraine  
<sup>21</sup> Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy, Ukraine  
<sup>22</sup> Khmelnytsky Regional Hospital, Khmelnytsky, Ukraine  
<sup>23</sup> Zaporozhye Regional Clinical Hospital ZOS, Zaporozhye, Ukraine  
<sup>24</sup> City Hospital № 4 DOS, Dnipro, Ukraine  
<sup>25</sup> City Hospital № 3, Kramatorsk, Ukraine

## Оценка эффективности и безопасности рекомбинантного фактора IX в лечении пациентов с гемофилией В, ранее получавших концентраты плазматического фактора IX, в Украине

Evaluating recombinant factor IX treatment safety and efficacy in ukrainian patients with hemophilia B, previously treated with plasma derived factor IX

---

### Резюме

---

В 2015 г. после проведения Национального тендера на закупку препарата фактора IX в Украине произошел переход в лечении взрослых пациентов с гемофилией В с плазматических препаратов на рекомбинантный – нонаког альфа. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность использования препарата нонаког альфа у взрослых с гемофилией В в сравнении с плазматическими препаратами, после перехода с плазматических препаратов на нонаког альфа в рутинной клинической практике. Исследование было открытым, многоцентровым, ретроспективным, пострегистрационным и проводилось в гематологических учреждениях 21 области Украины и Киеве с августа 2015 по февраль 2017 г. В исследовании участвовали 79 пациентов с гемофилией В, окончательный анализ касался 66 пациентов. Исследование продемонстрировало схожесть в высокой степени эффективности препаратов и их гемостатических характеристик. Подтверждены высокая безопасность лечения рекомбинантными препаратами фактора IX и отсутствие значимого риска развития ингибитора при переходе с плазматических препаратов фактора IX на нонаког альфа. Переход на рекомбинантный препарат сопровождался снижением обеспокоенности пациентов риском трансмиссии инфекционных возбудителей при введении факторов свертывания.

**Ключевые слова:** гемофилия В, концентрат фактора свертывания IX, нонаког альфа, безопасность, эффективность.

---

**Abstract**

---

In 2015, after the National tender for the purchase of a factor IX concentrate in Ukraine, there was a switch in the treatment of adult hemophilia B patients from plasma-derived to recombinant product (nonacog alfa). The aim of this study was to assess the efficacy and safety of nonacog alfa in adult hemophilia B patients in comparison with plasma-derived concentrates after switching from plasma-derived factor IX to nonacog alfa in routine clinical practice. The study was open, multicenter, retrospective, post-marketing and was conducted in hematological institutions of Kiev and 21 regions of Ukraine from August 2015 to February 2017. The study involved 79 patients with hemophilia B. The final analysis included 66 patients. The study demonstrated a similarity in high efficacy ratings and haemostatic characteristics of plasma-derived and recombinant factor IX concentrates. The high safety of treatment with recombinant factor IX was confirmed and there was no significant risk of inhibitor to factor IX development after the switch from plasma-derived concentrates to nonacog alfa. The switch to recombinant product was accompanied by a decrease in patients' concern about the risk of transmission of infectious agents at coagulation factors infusions. **Keywords:** haemophilia B, coagulation factor IX concentrate, nonacog alfa, safety, efficacy.

---

**■ ВВЕДЕНИЕ**

Гемофилия В – врожденное, сцепленное с X-хромосомой заболевание, проявляющееся нарушением свертывания крови вследствие дефицита фактора коагуляции IX. Основой лечения пациентов с гемофилией В является восполнение недостатка фактора IX по требованию, в случае развития эпизода кровотечения, или профилактически, для уменьшения числа спонтанных или травматических кровотечений. Заместительная терапия, включающая использование концентратов фактора IX, позволяет существенно уменьшить количество геморрагических эпизодов, проводить их эффективное патогенетически обоснованное лечение, что улучшает качество жизни, показатели инвалидизации и выживаемости пациентов [1].

Изначально концентраты фактора IX производились исключительно из пулированной человеческой плазмы. Однако после того, как стали очевидными серьезные риски, связанные с использованием плазматических препаратов фактора IX, в особенности риск трансмиссии возбудителей инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, были сделаны значительные усилия по повышению безопасности использования этих лекарственных средств. Но даже включение в процесс производства плазматических препаратов фактора IX высокоэффективных этапов вирусной инактивации не уменьшает озабоченность медиков и пациентов вероятностью передачи вирусов и прионов [2–4]. Поиск более безопасных лечебных альтернатив и быстрое развитие технологий рекомбинантной ДНК позволили разработать рекомбинантные факторы коагуляции, практически избавившие пациентов от риска быть инфицированными в процессе лечения. При изготовлении рекомбинантного фактора IX не используются белки плазмы человека и животных, что делает этот продукт для лечения

гемофилии В уникальным в плане инфекционной безопасности [5]. Однако воодушевление от этих безоговорочных преимуществ рекомбинантного фактора IX было поставлено под сомнение результатами серии перекрестных исследований, показавших отличающиеся фармакокинетические свойства препарата по сравнению с плазматическим фактором IX [6–8]. Более низкий уровень восстановления активности рекомбинантного фактора IX *in vivo* по сравнению с препаратами плазматического происхождения широко обсуждается в контексте необходимости его использования в более высоких дозах, что может привести к более высокой стоимости лечения [9–12]. Различия в уровне восстановления активности демонстрируют, что два типа препаратов фактора IX не являются эквивалентными, однако это не ассоциируется с четкими различиями в эффективности при их применении. Еще одной проблемой, связанной с переходом от использования одного класса препаратов к другому, является потенциальный риск возникновения ингибиторов фактора IX. Структурные изменения белка на посттрансляционном уровне могут вызвать дивергенцию в антигенности фактора IX. Данные относительно риска развития ингибиторной формы гемофилии при переключении с плазматического продукта на рекомбинантный и наоборот у пациентов с гемофилией В в литературе можно встретить гораздо реже, чем при гемофилии А [13]. Это связано с более низкой распространенностью заболевания, редкостью ингибиторных форм как таковых, а также ограниченным диапазоном концентратов факторов, которые пациенты могут использовать. До настоящего времени не получены данные о том, что переход с плазматического на рекомбинантный препарат повышает риск развития ингибитора фактора IX у пациентов с гемофилией В [14].

В 2015 г. после проведения Национального тендера на закупку препарата фактора IX в Украине произошел переход в лечении взрослых пациентов с гемофилией В с плазматических препаратов на рекомбинантный – нонаког альфа (Бенефикс, Вайет Фарма С.А. (Пфайзер)). В связи с ограниченным мировым опытом подобных масштабных одномоментных смен использования плазматического фактора IX на рекомбинантный было инициировано настоящее исследование.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность использования препарата нонаког альфа у взрослых с гемофилией В в сравнении с плазматическими препаратами после перехода с плазматических препаратов на нонаког альфа в рутинной клинической практике в Украине.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было открытым, многоцентровым, ретроспективным, пострегистрационным и проводилось в гематологических учреждениях 21 области Украины и Киеве с августа 2015 по февраль 2017 г. Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике Государственного учреждения «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», а от пациентов получено письменное информированное согласие

участвовать в нем. В исследование, которое началось во время перехода гематологических учреждений Украины с использования плазматических препаратов фактора IX на нонаког альфа, включали пациентов – мужчин с гемофилией В, старше 18 лет, ранее леченных плазматическим фактором IX, без каких-либо иных нарушений в системе гемостаза, кроме гемофилии В.

В исследование не включали лиц с известной ингибиторной формой заболевания, известной гиперчувствительностью к активной субстанции, какому-либо наполнителю препарата Бенефикс, белкам яичника китайского хомячка или аллергическими реакциями на какой-либо концентрат фактора свертывания IX в анамнезе, пациентов с известной почечной, печеночной недостаточностью, несогласных либо не способных следовать процедурам протокола, пациентов, принимавших участие в I–IV фазах клинических исследований в предшествующие 30 дней до включения в данное исследование. Кроме того, введение концентрата протромбинового комплекса, замороженной плазмы, перевод с нонакога альфа на плазматический препарат во время исследования были запрещены. Если пациенту было показано введение неразрешенных в рамках исследования препаратов, вопрос продолжения участия в исследовании решался индивидуально.

Для того чтобы избежать ошибки воспоминаний, исследование проводилось в два этапа. На первом этапе – через 6 месяцев после окончания использования плазматических препаратов фактора IX, собиралась информация об их эффективности, безопасности и удобстве, приверженности пациентов к их применению на протяжении примерно 1 года до перехода на использование рекомбинантного препарата (Первый Период). На втором этапе – через 6–9 месяцев после окончания годичного использования нонакога альфа, делалось то же самое в отношении опыта использования нонакога альфа (Второй Период). На протяжении всего анализируемого времени пациенты лечились по требованию. Общим принципом было использование нонакога альфа в той же начальной дозе, которая традиционно использовалась в схожих клинических ситуациях при лечении плазматическим препаратом фактора IX, с последующей корректировкой дозы в зависимости от терапевтической необходимости.

Для сравнения эффективности применения различных препаратов фактора IX регистрировали данные о характере и тяжести эпизода кровотечения согласно Всемирной федерации гемофилии [1], количество введений и дней экспозиции концентрата фактора IX, его общую дозу, дозу на 1 введение, первое введение, введение на протяжении первых суток лечения эпизода. Ответ на лечение по требованию каждого эпизода кровотечения оценивался по 4-балльной шкале лечащим врачом/исследователем или пациентом. Отличным ответом (1 балл) считали однозначное облегчение боли и/или уменьшение признаков кровотечения на протяжении 8 ч, без дополнительной инфузии. Хорошим ответом (2 балла) считали однозначное облегчение боли и/или уменьшение признаков кровотечения на протяжении 8 ч, по крайней мере с 1 дополнительной инфузией до полной остановки кровотечения, или однозначное облегчение боли и/или уменьшение признаков кровотечения через 8 ч, с 1-й дополнительной инфузией до полной

Безопасность лечения оценивалась по развитию терапевтически-обусловленных побочных явлений, серьезных побочных явлений и особых побочных явлений, таких как появление ингибитора фактора IX.

остановки кровотечения. Удовлетворительным ответом (3 балла) считали возможное или незначительное облегчение боли и/или уменьшение признаков кровотечения на протяжении 8 ч, по крайней мере с 1 дополнительной инфузией до полной остановки кровотечения. За отсутствие ответа (4 балла) принимали полное отсутствие улучшения между введениями или на протяжении 24-часового интервала после введения, или ухудшение состояния. Анализировали также число случаев лечения с эффективностью, меньшей, чем ожидается, когда 2 последовательные инфузии концентрата фактора IX, сделанные на протяжении 24 ч для лечения эпизода кровотечения, были оценены как «отсутствие ответа».

Безопасность лечения оценивалась по развитию терапевтически-обусловленных побочных явлений, серьезных побочных явлений и особых побочных явлений, таких как появление ингибитора фактора IX.

Приверженность лечению была оценена с использованием опросника VERITAS-PRN для пациентов с гемофилией, лечившихся по требованию [15]. Опросник включает 24 вопроса, на которые отвечает пациент, сгруппированных в 6 подшкал из 4 вопросов каждая. Инструмент квалифицирует приверженность, оценивая:

- 1) введение фактора в соответствии с рекомендациями (подшкала «лечение»);
- 2) инициацию лечения сразу после появления признаков кровотечения (подшкала «время»);
- 3) использование правильной дозы (подшкала «доза»);
- 4) планирование обеспечения препаратом (подшкала «планирование»);
- 5) запоминание рекомендаций (подшкала «память»);
- 6) нахождение в контакте с лечащим учреждением (подшкала «общение»).

Оценки при заполнении опросника могут варьировать от 24 баллов при наибольшей приверженности лечению, до 120 баллов – при наименьшей приверженности лечению. Из всех пациентов, заполнивших опросник, к не приверженным лечению относили тех, у которых общее количество баллов VERITAS-PRN находилось в верхнем quartile всех значений соответствующей группы (получавших плазматический или рекомбинантный препарат фактора IX).

Восприятие и предпочтение лечения плазматическими и рекомбинантными препаратами фактора IX оценивалось с использованием опросника НемоPREF [16]. Общее количество баллов при заполнении опросника пациентами может варьировать от 0 до 140, где более низкое количество баллов соответствует худшему опыту использования того или иного препарата фактора свертывания. Вопросы опросника сгруппированы в 5 подшкал, которые отражают простоту, бремя, влияние, риск лечения фактором свертывания и мнение других людей в отношении выбора терапии.

Обработка материала проведена с применением методов описательной статистики. Количественные данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения (СО), медианы, минимума/максимума. Для сравнения данных использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Ассоциации оценены с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали существенными при вероятности ошибки менее 0,05.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в Украине зарегистрировано 211 взрослых пациентов с гемофилией В. Из них 79 обратились за медицинской помощью в течение периода проведения исследования и согласились в нем участвовать. Из первоначально скринированных пациентов с гемофилией В 7 отозвали свое согласие участвовать в исследовании в связи с включением в интервенционное клиническое исследование. В отношении 72 пациентов информация была собрана, но из анализа были исключены 3 пациента в связи с тем, что в детском возрасте лечились с ошибочным диагнозом гемофилии А, 1 – в связи с тем, что у него была обнаружена другая коагулопатия в дополнение к гемофилии В, и 2 пациента в связи с недостаточной полнотой собранных данных. Окончательный анализ касался 66 пациентов, составивших большую когорту. Поскольку среди 66 пациентов было 7 больных, которые на протяжении Второго Периода не требовали лечения и им не назначался рекомбинантный препарат фактора IX, и 2 больных, получивших на протяжении Второго Периода рекомбинантный препарат, но не потребовавших лечения плазматическим препаратом фактора IX на протяжении Первого Периода, отдельно анализировались данные в отношении 55 пациентов, получивших на протяжении очерченных периодов исследования препараты обоих классов (малая когорта).

Все пациенты большой когорты относились к европеоидной расе, их средний возраст составил  $32,8 \pm 11,8$  года (от 18 до 75). У 23 (34,8%) пациентов была тяжелая форма гемофилии В, у 32 (48,5%) – среднетяжелая, у 11 (16,7%) – легкая. Семейная история гемофилии В отмечена 28 (42,4%) пациентами. Средний вес пациентов равнялся  $74,3 \pm 14,1$  кг (от 50 до 110). Все пациенты были предварительно лечены плазматическими препаратами фактора IX в режиме по требованию.

Для анализа были доступны данные в отношении 167 и 122 эпизодов кровотечений, случившихся у пациентов большой когорты во время Первого Периода и во время Второго Периода соответственно. Для пациентов малой когорты количество проанализированных эпизодов составило 147 и 118 соответственно. Для лечения этих кровотечений пациентам большой когорты произведено 611 инфузий препаратов фактора IX во время Первого Периода наблюдения и 419 – во время Второго Периода наблюдения. Для пациентов малой когорты количество проведенных инфузий составило 569 и 415 соответственно. Для анализа были доступны данные про большее количество препарата фактора IX, использованного на одного пациента во время Первого Периода, чем во время Второго Периода (табл. 1), что может отражать разную доступность препаратов в разные периоды наблюдения, поскольку отличие в количестве препаратов, закупаемых по Национальному тендеру, составляло 11% в пользу Первого Периода. Другим объяснением этого факта может быть то, что из-за наличия плазматических препаратов на складах лечебных учреждений после перехода на рекомбинантный препарат, фактическая длительность использования плазматических препаратов фактора IX во время Первого Периода оказалась несколько больше 1 года. Для пациентов малой когорты разница в количестве препаратов фактора IX, использованных на одного пациента в разные периоды наблюдения, не была статистически значимой.

Доза, использованная для лечения одного эпизода кровотечения, варьировала от 500 до 26 000 международных единиц (МЕ) для плазматических препаратов и от 500 до 62 000 МЕ для рекомбинантного фактора IX, соответственно. Средняя абсолютная доза, использованная на одно кровотечение при лечении плазматическими препаратами и нонакогом альфа, статистически не отличалась ( $4879,04 \pm 4739,71$  против  $4946,72 \pm 6705,68$ ,  $p=0,628$  в большой когорте и  $5022,45 \pm 4830,48$  против  $5076,27 \pm 6780,64$   $p=0,606$  в малой когорте). Также между группами не отличались средние дозы на одно кровотечение, дозы первого введения и первых суток лечения кровотечения, выраженные в МЕ на килограмм массы тела пациента (табл. 1). Однако обращает на себя внимание величина доз, использовавшихся в Украине для лечения эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией В. Средняя доза первого введения и даже средняя общая доза первых суток лечения кровотечения были существенно меньше дозы, рекомендованной Всемирной федерацией гемофилии для введения при лечении гемофилии В в режиме по требованию [1].

Одинаковой была средняя длительность в днях и среднее количество введений препаратов, осуществленных пациентам большой и малой когорт на протяжении Первого и Второго Периодов наблюдения. Не отличался и средний балл эффективности лечения эпизода кровотечения по 4-балльной шкале оценки остановки кровотечения по требованию (табл. 1). Ответ на лечение был расценен для пациентов большой когорты как отличный или хороший в 84,1% эпизодов лечения плазматическими и в 75,2% эпизодов лечения рекомбинантным препаратом фактора IX ( $p=0,095$ ). Часть пациентов, оценивших ответ на лечение как отличный или хороший, при лечении плазматическими и рекомбинантным препаратом в малой когорте также статистически не отличалась (84,2% против 74,3%,  $p=0,075$ ). На наш взгляд, тенденция в несколько меньшей, по сравнению с данными литературы [9], доле пациентов, отметивших ответ на лечение как отличный или хороший, при лечении плазматическими и, особенно, рекомбинантным препаратом фактора IX, может быть обусловлена недостаточным количеством лекарственного средства, доступного в Украине для лечения, и, как следствие, меньшими, чем оптимальные, использованными дозами. В пользу недостаточного обеспечения концентратом фактора свертывания свидетельствует статистически значимая обратная корреляция между степенью ответа по шкале оценки остановки кровотечения по требованию с дозой нонакога альфа для лечения эпизода кровотечения ( $p=0,002$  и  $p=0,008$  для пациентов большой и малой когорт соответственно). Ассоциация степени по шкале оценки остановки кровотечения по требованию с дозой для лечения эпизода кровотечения для плазматических препаратов не была статистически значимой.

Тем не менее частота случаев лечения с эффективностью меньшей, чем ожидается, была крайне низка: по одному эпизоду при лечении плазматическими и рекомбинантным препаратами, и разницы по частоте этого события между группами в большой и малой когорте не обнаружено. Причем эти кровотечения были купированы без дополнительной терапии.

**Таблица 1**  
**Дозы препаратов фактора IX, длительность и эффективность лечения пациентов с гемофилией В**

Категория	Плазматические препараты		Нонаког альфа		P
	Среднее ± СО	Медиана [разброс]	Среднее ± СО	Медиана [разброс]	
<b>Результаты лечения пациентов большой когорты</b>					
Общее количество, использованное пациентом, МЕ	13 580±12 155	8500 [1200–64500]	10 776±13 250	6250 [500–67 000]	0,032
Доза на одно кровотечение (МЕ/кг)	68,50±69,57	42,86 [6,94–410,71]	66,53±94,76	36,36 [5,38–873,24]	0,355
Доза первого введения при кровотечении (МЕ/кг)	20,73±14,73	15,87 [6,10–93,75]	17,63±10,94	15,38 [4,59–70,42]	0,139
Доза первых суток при кровотечении (МЕ/кг)	28,08±20,98	21,82 [6,10–104,35]	24,48±21,43	16,67 [5,10–147,54]	0,081
Количество введений на одно кровотечение (n)	3,91±4,24	2 [1–23]	3,53±3,11	2 [1–20]	0,795
Дни экспозиции на одно кровотечение (n)	2,78±2,66	2 [1–14]	2,84±2,65	2 [1–13]	0,899
Средний балл эффективности лечения (n)	1,88±0,67	2 [1–4]	1,97±0,84	2 [1–4]	0,501
<b>Результаты лечения пациентов малой когорты</b>					
Общее количество, использованное пациентом, МЕ	14 476±12 790	9600 [1200–64500]	11 519±13 470	7750 [1000–67 000]	0,081
Доза на одно кровотечение (МЕ/кг)	69,84±70,65	44,78 [6,94–410,71]	68,24±95,89	36,93 [5,38–873,24]	0,256
Доза первого введения при кровотечении (МЕ/кг)	20,46±14,41	15,63 [6,10–93,75]	17,68±11,03	15,38 [4,59–70,42]	0,256
Доза первых суток при кровотечении (МЕ/кг)	28,23±21,08	21,82 [6,10–104,35]	24,78±21,70	16,67 [5,10–147,54]	0,126
Количество введений на одно кровотечение (n)	4,09±4,33	2 [1–23]	3,62±3,12	2 [1–20]	0,947
Дни экспозиции на одно кровотечение (n)	2,88±2,73	2 [1–14]	2,91±2,68	2 [1–13]	0,932
Средний балл эффективности лечения (n)	1,92±0,65	2 [1–4]	1,98±0,84	2 [1–4]	0,797

Следует обратить внимание, что, в отличие от проспективных исследований [9], пациенты и врачи оценивали лечение по шкале оценки остановки кровотечения спустя значительное время после соответствующих эпизодов, что могло привести к ошибке воспоминаний и внести определенный субъективизм в проведенный анализ.

За время периодов наблюдения не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного события. Отдельные пациенты отмечали возникновение таких побочных эффектов, как повышение температуры тела, головная боль при введении плазматических препаратов,



слабость, тошноту при введении нонакога альфа. Однако с учетом ретроспективного характера исследования, редкости упоминания (по два пациента в контексте лечения плазматическими и рекомбинантным препаратами) и малой выраженности нежелательных явлений, не представлялось возможным установить, насколько эти события были связаны с использованием исследуемых препаратов. Ни у одного пациента за время исследования не появлялись клинические основания заподозрить развитие ингибитора фактора IX.

Средний балл опросника VERITAS-PRN, заполненного пациентами большой и малой когорты, для плазматических и рекомбинантного препаратов не отличался (табл. 2), что свидетельствует о равной приверженности лечению в разные периоды исследования. Средний балл подшкал опросника для пациентов, лечившихся плазматическими препаратами, варьировал от 6,3 до 12,4, для пациентов, лечившихся нонакогом альфа, – от 6,5 до 12,3 и от 6,4 до 12,4 в большой и малой когорте соответственно. Отличий в приверженности лечению по подшкалам между группами не выявлено. Для пациентов в оба периода наблюдения наименьшие значения определены для подшкалы память, что свидетельствует о значительной приверженности пациентов следованию рекомендациям лечащих врачей. В то же время наибольшие значения выявлены для подшкалы планирование, что ожидаемо в условиях недостаточного обеспечения препаратами фактора IX и демонстрирует сложности, которые возникают у пациентов с проведением адекватной терапии, и, как следствие, – негативно влияет на приверженность лечению. Количество пациентов, приверженных лечению, после перехода с плазматических препаратов на рекомбинантный, в Украине статистически не изменилось. Не приверженными лечению были 30,1% и 29,1%

**Таблица 2**  
**Данные опросника VERITAS-PRN**

Категория	Плазматические препараты		Нонаког альфа		p
	Среднее ± CO	Медиана [разброс]	Среднее ± CO	Медиана [разброс]	
<b>Данные опросника VERITAS-PRN пациентов большой когорты</b>					
Общий балл	55,8±12,0	55 [25–84]	55,0±11,0	57 [25–87]	0,866
Лечение	8,5±3,3	8 [4–17]	8,1±2,9	8 [4–16]	0,688
Время	9,3±3,2	9 [4–16]	9,2±3,4	10 [4–16]	0,857
Доза	8,3±3,2	7 [4–18]	8,3±3,2	7 [4–20]	0,896
Планирование	12,4±3,1	13 [4–20]	12,3±2,9	12 [4–17]	0,876
Память	6,3±2,0	6 [4–12]	6,5±1,9	7 [4–10]	0,511
Общение	11,0±3,6	11 [4–18]	10,5±3,6	10 [4–20]	0,462
<b>Данные опросника VERITAS-PRN пациентов малой когорты</b>					
Общий балл	55,5±12,0	55 [25–84]	54,9±11,4	56 [25–87]	0,888
Лечение	8,6±3,2	8 [4–17]	8,2±2,9	8 [4–16]	0,652
Время	9,3±3,3	9 [4–16]	9,3±3,4	10 [4–16]	0,843
Доза	8,2±3,0	7 [4–18]	8,1±3,2	7 [4–20]	0,776
Планирование	12,4±3,1	13 [4–20]	12,4±3,0	13 [4–17]	0,910
Память	6,3±2,0	6 [4–12]	6,4±1,9	6 [4–10]	0,621
Общение	10,8±3,5	11 [4–18]	10,5±3,7	10 [4–20]	0,648

**Таблица 3**  
**Данные опросника НаемоPREF**

Категория	Плазматические препараты		Нонаког альфа		p
	Среднее ± CO	Медиана [разброс]	Среднее ± CO	Медиана [разброс]	
<b>Данные опросника НаемоPREF пациентов большой когорты</b>					
Общий балл	89,8±17,1	90 [47–124]	93,0±19,1	96 [47–128]	0,275
Простота	35,5±6,1	38 [10–40]	34,6±7,7	38 [0–40]	0,604
Бремя	12,4±4,8	13 [0–20]	12,4±4,6	13 [0–20]	0,923
Влияние	22,0±8,5	25,5 [2–30]	21,9±8,8	24 [0–30]	0,926
Риск	11,7±8,9	10,5 [0–30]	15,3±8,9	15 [0–30]	0,030
Мнение	8,3±7,1	10 [0–20]	8,9±7,2	10 [0–20]	0,695
<b>Данные опросника НаемоPREF пациентов малой когорты</b>					
Общий балл	89,6±17,5	90 [47–124]	91,7±18,9	95 [47–120]	0,490
Простота	35,2±6,3	37 [10–40]	34,4±7,8	38 [0–40]	0,701
Бремя	12,3±4,8	13 [0–20]	12,0±4,6	12 [0–20]	0,827
Влияние	22,0±8,6	26 [2–30]	21,9±9,1	26 [0–30]	0,988
Риск	12±8,6	11 [0–28]	14,5±8,7	14 [0–30]	0,132
Мнение	8,1±7,1	10 [0–20]	8,8±7,2	10 [0–20]	0,680

пациентов при лечении плазматическими препаратами и 25,4% и 27,3% пациентов при лечении рекомбинантным препаратом в большой и малой когорте соответственно.

Восприятие и предпочтение лечения плазматическими и рекомбинантным препаратами фактора IX оценивалось с использованием опросника НаемоPREF. Не было выявлено отличий в предпочтении между исследуемыми препаратами по среднему баллу заполненных опросников и данным подшкал, которые отражают простоту, бремя, влияние лечения фактором свертывания и мнение других людей в отношении выбора терапии (табл. 3). Однако статистически значимо пациенты большой когорты воспринимали лечение рекомбинантным препаратом фактора свертывания IX как ассоциированное с меньшим риском, в основном за счет снижения озабоченности риском трансмиссии возбудителей инфекции при лечении.

## ■ ВЫВОДЫ

Данные клиник Украины по переходу в лечении гемофилии В по требованию с плазматических на рекомбинантный препарат фактора IX подтвердили безопасность такого перехода. В целом сравнение плазматических препаратов и наонакога альфа продемонстрировало схожесть в высокой степени эффективности препаратов и их гемостатических характеристиках. При лечении большинства кровотечений ответ на терапию был отличным или хорошим в большинстве случаев применения как плазматических препаратов, так и наонакога альфа. Сравнимая гемостатическая эффективность была отмечена для плазматических и рекомбинантных препаратов фактора IX и в других исследованиях у пациентов с ранее леченной гемофилией В [9, 17, 18]. Однако полученные данные свидетельствуют о недостаточности доз препаратов фактора IX, используемых при лечении пациентов с гемофилией В в рутинной практике в Украине.

Исследование проведено при поддержке компании Пфайзер и с участием Всеукраинской ассоциации клинической химии и лабораторной медицины.

Данное исследование подтвердило высокую безопасность лечения рекомбинантными препаратами фактора IX и отсутствие значимого риска развития ингибитора фактора IX при переходе с плазматических препаратов фактора IX на нонаког альфа. Подтверждено и преимущество перехода на рекомбинантные препараты в части снижения обеспокоенности пациентов риском трансмиссии инфекционных возбудителей при введении факторов свертывания.

Исследование имело определенные ограничения, поскольку было ретроспективным, включало относительно небольшое число пациентов с гемофилией В и проводилось на фоне недостаточной обеспеченности препаратами фактора IX, причем недостаточность обеспечения была разной в разные периоды наблюдения. Тем не менее, его данные следует считать важными, поскольку они обобщают значительный опыт лечения гемофилии В в условиях ограниченных медицинских ресурсов и реальной ситуации перехода с плазматических препаратов фактора IX на рекомбинантный в рутинной клинической практике.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vsemirnaya Federatsiya Gemofilii (2012) *Rukovodstvo po lecheniyu gemofilii* [Guidelines for the treatment of hemophilia]. Available at: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>.
2. Mannucci P.M., Gdovin S., Gringeri A., Colombo M., Mele A., Schinaia N., Ciavarella N., Emerson S.U., Purcell R.H. (1994) Transmission of hepatitis A to patients with haemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med*, no 120, pp. 1–7.
3. Sharp C.P., Lail A., Donfield S., Gomperts E.D., Simmonds P. (2012) Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with haemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion*, no 52, pp. 1482–1489.
4. Ludlam C.A., Turner M.L. (2006) Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol*, no 132, pp. 13–24.
5. Harrison S., Adamson S., Bonam D., Brodeur S., Charlebois T., Clancy B., Costigan R., Drapeau D., Hamilton M., Hanley K., Kelley B., Knight A., Leonard M., McCarthy M., Oakes P., Sterl K., Switzer M., Walsh R., Foster W. (1998) The manufacturing process for recombinant factor IX. *Semin Hematol*, no 35, pp. 4–10.
6. Kisker C.T., Eisberg A., Schwartz B., the Mononine Study Group (2003) Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia*, no 9, pp. 279–284.
7. White G.C., Beebe A., Nielsen B. (1997) Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*, 78, pp. 261–5.
8. Lissitchkov T., Matysiak M., Zavilka K., Laguna P., Gercheva L., Antonov A., Moret A., Caunedo P., Aznar J.A., Woodward M.K., Paez A. (2013) Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine) and a recombinant factor IX (BeneFIX) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*, no 19, pp. 674–678.
9. Roth D.A., Kessler C.M., Pasi K.J., Rup B., Courter S.G., Tubridy K.L.; Recombinant Factor IX Study Group (2001) Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in haemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*, no 98, pp. 3600–3606.
10. White G., Shapiro A., Ragni M., Garzone P., Goodfellow J., Tubridy K., Courter S. (1998) Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin Hematol*, no 35, pp. 33–38.

11. Ewenstein B.M, Joist J.H., Shapiro A.D., Hofstra T.C., Leissinger C.A., Seremetis S.V., Broder M., Mueller-Velten G., Schwartz B.A., Mononine Comparison Study Group (2002) Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant FIX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion*, no 42, pp. 190–197.
12. Poon M.C., Lillicrap D., Hensman C., Card R., Scully M.F. (2002) Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost*, no 87, pp. 431–435.
13. Matino D., Lillicrap D., Astermark J., Dolan G., Kessler C., Lambert T., Makris M., O'Donnell J., Pipe S., Santagostino E., Saint-Remy J.M., Schramm W., Iorio A. (2014) Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*, no 20, pp. 200–206.
14. Keeling D., Tait C., Makris M. (2008) Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*, no 14, pp. 671–684.
15. Duncan N.A., Kronenberger W.G., Roberson C.P., Shapiro A.D. (2010) VERITAS-PRN: a new measure of adherence to episodic treatment regimens in haemophilia. *Haemophilia*, no 16, pp. 47–53.
16. Teal S., Brohan E., Hettema Y., Humphrey L., Willgoss T., Hudgens S., Westfeld M., Cappelleri J.C. (2014) Development and psychometric evaluation of a novel tool for assessing patient perception and preference for haemophilia treatment (HaemoPREF). *Haemophilia*, no 20, pp. 666–673.
17. Shapiro A.D., Ragni M.V., Valentino L.A., Key N.S., Josephson N.C., Powell J.S., Cheng G., Thompson A.R., Goyal J., Tubridy K.L., Peters R.T., Dumont J.A., Euwart D., Li L., Hallén B., Gozzi P., Bitonti A.J., Jiang H., Luk A., Pierce G.F. (2012) Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*, no 119, pp. 666–672.
18. Solano Trujillo M.H., Stasyshyn O., Rusen L., Serban M., Lamas J.L., Perina F.G., Urasinski T., Oh M., Knowlton W.B., Valenta-Singer B., Pavlova B.G., Abbuehl B. (2014) Safe switching from a pdFIX (Immunine) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia*, no 20, pp. 674–681.

---

Поступила /Received: 14.02.2017

Контакты / Contacts: klymenko\_sergiy@yahoo.co.uk