

ПЕРВЫЙ СОВРЕМЕННЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII (ЭЙТОПЛАЗМ): РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Зоренко В.Ю.¹, Махмудова А.Д.², Шиллер Е.Э.³, Полянская Т.Ю.^{1*}, Бергер И.В.², Жураева Н.Т.², Королева А.А.¹, Маматов С.М.⁴, Нарбеков Т.О.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», 143003, Московская область, г. Одинцово, Российская Федерация

⁴ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Введение. Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII остается стандартом лечения больных гемофилией А. В 2023 г. в Российской Федерации был зарегистрирован лекарственный препарат «Эйтоплазм» — первый современный препарат плазматического фактора свертывания крови VIII, разработанный в Российской Федерации.

Цель: изучить эффективность, безопасность, иммуногенность и фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм».

Методы. В многоцентровое проспективное открытое клиническое исследование были включены 55 больных старше 12 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение препаратами фактора свертывания крови VIII (не менее 150 экспозиционных дней). Все больные получали препарат для профилактического лечения 2–3 раза в неделю, длительность лечения составила 6 месяцев (не менее 50 экспозиционных дней). Кроме того, препарат применяли для лечения кровотечений. У 10 больных выполнено 10 хирургических вмешательств (2 крупных и 8 малых). Параметры фармакокинетики определялись при первом введении препарата больным и через 6 мес. терапии.

Результаты. По фармакокинетическим свойствам препарат «Эйтоплазм» сопоставим с другими препаратами плазматического фактора свертывания крови VIII. У 75,9 % больных не было зарегистрировано ни одного кровотечения. У 92,3 % больных для купирования эпизода кровотечения оказалось достаточно однократного введения препарата. У всех участников, завершивших исследование, остаточная активность фактора свертывания крови VIII через 48–72 ч после введения препарата составляла не менее 1 %. Отмечалась положительная динамика активированного частичного тромбопластинового времени, сохранявшаяся на всем протяжении исследования. Серьезные нежелательные явления, аллергические реакции, тромботические и тромбоэмболические осложнения у больных отсутствовали. У 3 больных зарегистрировано 4 нежелательных явления, имевшие связь с применением препарата: 2 случая увеличения сывороточной концентрации прямого билирубина и 2 случая головной боли. Ингибитор к фактору свертывания крови VIII не был выявлен ни у одного больного. Ни у одного из больных, у которых до введения первой дозы препарата «Эйтоплазм» отсутствовали антитела к парвовирусу B19, после 6 мес. терапии антитела не были выявлены.

Заключение. Эйтоплазм эффективен в качестве средства для профилактики и лечения кровотечений, а также при проведении хирургических вмешательств, в том числе крупных. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, его применение не сопровождалось образованием ингибирующих антител, развитием аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: гемофилия А, фактор свертывания крови VIII, препараты плазматического фактора свертывания крови VIII, Эйтоплазм, эффективность, безопасность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: спонсором исследования являлся разработчик и производитель препарата «Эйтоплазм» ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА».

Для цитирования: Зоренко В.Ю., Махмудова А.Д., Шиллер Е.Э., Полянская Т.Ю., Бергер И.В., Жураева Н.Т., Королева А.А., Маматов С.М., Нарбеков Т.О. Первый современный российский препарат плазматического фактора свертывания крови VIII (Эйтоплазм): результаты клинического исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):451–462. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462>

FIRST MODERN RUSSIAN PLASMA-DERIVED COAGULATION FACTOR VIII CONCENTRATE (EYTOPLASM): RESULTS OF CLINICAL STUDY OF PHARMACOKINETICS, EFFICACY AND SAFETY

Zorenko V.Yu.¹, Makhmudova A.D.², Schiller E.E.³, Polyanskaya T.Yu.^{1*}, Berger I.V.², Juraeva N.T.², Korolyova A.A.¹, Mamatov S.M.⁴, Narbekov T.O.⁴

¹ National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, 100115, Tashkent, Uzbekistan

³ Odintsovo Regional Hospital, 143003, Odintsovo, Moscow region, Russian Federation

⁴ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

ABSTRACT

Introduction. Replacement therapy with coagulation factor VIII concentrates remains the standard of care for patients with hemophilia A. In 2023, the drug Eytolasm, the first modern plasma-derived coagulation factor VIII concentrate developed in the Russian Federation, was authorized for medical use in the Russian Federation.

Aim: to study the efficacy, safety, immunogenicity, and pharmacokinetic properties of Eytolasm.

Methods. A multicenter, prospective, open-label clinical trial was conducted in 55 patients over 12 years of age with severe hemophilia A who had previously received treatment with coagulation factor VIII concentrates (at least 150 exposure days). All patients received the drug for prophylactic treatment 2–3 times a week; the treatment duration was 6 months (at least 50 exposure days). In addition, the drug was used to treat bleeding. Ten patients underwent 10 surgical interventions (2 major and 8 minor). Pharmacokinetic parameters were determined after the first administration of the drug to patients and after 6 months of therapy.

Results. Eytolasm pharmacokinetics properties are comparable with other plasma-derived coagulation factor VIII concentrates. No bleeding was recorded in 75.9% of patients. In 92.3 % of patients, a single administration of the drug was sufficient to stop an episode of bleeding. In all participants who completed the study, the residual activity of coagulation factor VIII 48–72 hours after drug administration was at least 1 %. Positive dynamics of APTT was showed during the study. Serious adverse events, allergic reactions, thrombotic and thromboembolic complications were absent in patients. In 3 patients, 4 adverse events associated with the use of the drug were registered: 2 cases of increased serum concentration of direct bilirubin and 2 cases of headache. An inhibitor to coagulation factor VIII was not detected in any patient. In none of the patients who did not have antibodies to parvovirus B19 before the first dose of Eytolasm, antibodies were detected after 6 months of therapy.

Conclusion. Eytolasm is an effective option for the prevention and treatment of bleeding, and during surgical interventions, including major ones, in patients with hemophilia A. The drug has a favorable safety profile; its use was not associated with the formation of inhibitory antibodies, allergic reactions, thrombotic and thromboembolic complications.

Keywords: hemophilia A, coagulation factor VIII, plasma-derived coagulation factor VIII concentrate, Eytoplasm, efficacy, safety

Financial disclosure: the study was sponsored by the developer and manufacturer of Eytoplasm Pharmstandard-UfaVITA JSC.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zorenko V.Yu., Makhmudova A.D., Schiller E.E., Polyanskaya T.Yu., Berger I.V., Juraeva N.T., Korolyova A.A., Mamatov S.M., Narbekov T.O. First modern Russian plasma-derived coagulation factor VIII concentrate (Eytoplasm): Results of clinical study of pharmacokinetics, efficacy and safety. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024;69(4):451–462 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462>

Введение

Лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А остаются актуальной проблемой здравоохранения. Отсутствие адекватной терапии приводит к инвалидизации больных, в том числе вследствие развития гемартрозов [1]. Распространенность гемофилии составляет 1:10 000 населения, при этом на гемофилию А приходится 80–85% случаев [2]. Число зарегистрированных больных существенно отличается в разных странах постсоветского пространства. В Российской Федерации зарегистрирован 11 151 больной гемофилией, в том числе 3327 детей, из них получают лечение 9184 больных [3]. В Республике Узбекистан зарегистрировано 1769 больных гемофилией, в том числе 1580 больных гемофилией А [4, 5]. В Кыргызской Республике зарегистрировано 411 больных гемофилией, в том числе 330 больных гемофилией А [6, 7]. Относительно невысокие цифры распространенности гемофилии в Республике Узбекистан (0,5 больных на 10 000 населения) и Кыргызской Республике (0,6 больного на 10 000 населения) могут быть следствием недостаточной диагностики заболевания, особенно в удаленных населенных пунктах. Косвенным подтверждением этого служит факт, что зарегистрированы преимущественно больные, проживающие недалеко от специализированных гематологических центров [7]. Увеличение числа больных приведет к росту потребности в лекарственной терапии. Стабильное лекарственное обеспечение больных гемофилией А возможно лишь при наличии широкого спектра эффективных и безопасных препаратов, предназначенных для профилактической терапии, лечения «по требованию» и остановки кровотечений, особенно у больных с тяжелой формой гемофилии А.

Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII является стандартом лечения больных гемофилией А как в России [2], так и в других странах [8, 9]. При этом плазматический фактор свертывания крови VIII является препаратом выбора для заместительной терапии, которую должны получать все больные с тяжелой формой гемофилии А [2]. В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат «Эйтоплазм» — первый полностью разработанный в РФ препарат плазматического фактора свертывания крови VIII [10]. Клиническое исследование препарата осуществляли в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации

и Республики Узбекистан и другими действующими нормативно-правовыми актами. Дизайн клинического исследования соответствует современным международным требованиям [11].

Целью настоящего исследования было изучение фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата «Эйтоплазм» у больных с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение.

Материалы и методы

В международном многоцентровом проспективном открытом клиническом исследовании были изучены фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм», эффективность и безопасность при профилактическом лечении, остановке кровотечений и при использовании во время хирургических вмешательств, а также его иммуногенность.

Больные получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» и в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии Минздрава Республики Узбекистан.

В исследование были включены больные, соответствовавшие следующим критериям включения:

- 1) тяжелая форма гемофилии А с активностью фактора VIII менее 1%, ранее получавшие лечение (не менее 150 экспозиционных дней);
- 2) возраст от 12 лет и старше;
- 3) отсутствие ингибиторов к фактору VIII при проведении скрининга и в анамнезе;
- 4) добровольно подписанное больным/родителем/усыновителем информированное согласие на участие в клиническом исследовании;
- 5) готовность больного следовать всем требованиям протокола.

Основными критериями исключения являлись:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 2) геморрагическая коагулопатия, не связанная с гемофилией А;
- 3) наличие признаков тромбоэмболий, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 4) положительный анализ на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис;

- 5) тяжелые заболевания печени и почек;
- 6) наличие ингибиторов к фактору VIII;
- 7) тромбоцитопения;
- 8) острые инфекционные заболевания;
- 9) прием иммуномодулирующих препаратов;
- 10) тяжелые психические и соматические заболевания.

Всего было скринировано 59 больных, из которых 2 больных отозвали информированное согласие, один не соответствовал критериям включения, еще один не явился на первое введение препарата. Всего в исследование были включены 55 больных. Впоследствии 3 больных были исключены из исследования. Один больной был исключен в связи выявлением вирусного гепатита С на основании результатов анализа крови, взятого до введения первой дозы препарата (больной был включен в исследование на основании соответствия всем критериям включения и предоставления им результатов анализа крови на вирусный гепатит С, выполненного до скрининга). Один больной отозвал информированное согласие на участие в исследовании. Один больной нарушил протокол исследования, отказавшись от введения первой дозы препарата. Таким образом, 54 больных соответствовали всем критериям включения в исследование и получили хотя бы одну дозу препарата (популяция Intend to Treat (ITT)), 52 выполнили условия протокола (популяция Per Protocol (PP)). Замену выбывших из исследования больных не проводили. При развитии нежелательных явлений наблюдение за исключенными больными продолжали до полного купирования или стабилизации нежелательного явления.

Выдачу препарата больным осуществлял врач-исследователь или уполномоченное им лицо. Больные получали от врача письменные рекомендации по режиму дозирования. Всю информацию, связанную с введением препарата, фиксировали в дневнике больного. На очных визитах врач-исследователь оценивал комплаентность больных. Получение, выдачу и возврат использованных/неиспользованных флаконов препарата регистрировали в «Форме учета препарата».

Введению первой дозы препарата «Эйтоплазм» предшествовал «отмывочный» период длительностью не менее 96 ч, в течение которых участники исследования не должны были получать какие-либо препараты фактора свертывания крови VIII. Параметры фармакокинетики определяли после первого и последнего введения препарата «Эйтоплазм». Измерение активности фактора свертывания VIII для расчета фармакокинетических параметров проводили за 1 ч (± 5 мин) до введения препарата и после введения препарата в следующих временных точках: 15 мин (± 5 мин), 30 мин (± 5 мин), 1 ч (± 5 мин), 3 ч (± 15 мин), 6 ч (± 30 мин), 9 ч (± 1 ч), 24 ч (± 2 ч), 28 ч (± 2 ч), 32 ч (± 2 ч).

С целью профилактического лечения исследуемый препарат вводили внутривенно в дозе 20–40 МЕ на кг массы тела с интервалом 2–3 дня (2–3 раза в неделю)

в течение 6 мес. При лечении «по требованию» в связи с посттравматическими или спонтанными кровотечениями, а также при хирургических вмешательствах расчет необходимой дозы препарата «Эйтоплазм» осуществляли эмпирически, на основании данных о том, что 1 МЕ фактора свертывания крови VIII на кг массы тела увеличивает его активность в плазме крови на 1,5–2% от нормальной активности. При этом учитывали локализацию, степень тяжести кровотечения и клиническое состояние больного.

У всех участников исследования собирали анамнез, измеряли антропометрические параметры, проводили физикальное обследование, включавшее оценку жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений), выполняли анализ крови и мочи, проводили ЭКГ.

Оценку эффективности терапии проводили на основании анализа частоты и тяжести кровотечений, учета количества введений исследуемого препарата, оценки больными эффекта лечения кровотечений по 4-балльной шкале («отсутствует», «умеренный», «хороший», «отличный»), определения активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови перед введением очередной дозы препарата, оценки показателей коагулограммы (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ)). Ингибитор фактора свертывания крови VIII измеряли методом Бетезда в модификации Неймеген. Результаты измерения указывали в единицах Бетезда (БЕ).

Эффективность препарата «Эйтоплазм» при хирургических вмешательствах определяли по отношению ожидаемой и фактической кровопотери во время операции, необходимости переливания крови во время операции, оценки эффективности терапии хирургом (в случае оперативного вмешательства). Ожидаемую кровопотерю определяли, руководствуясь степенью риска и объемом предстоящего оперативного вмешательства с учетом опыта проведения схожих оперативных вмешательств.

Выводы о безопасности терапии делали по результатам анализа динамики жизненно важных показателей, ЭКГ, лабораторных показателей (в том числе D-димера), ингибитора к фактору свертывания крови VIII, антител к парвовирусу B19, а также на основании анализа нежелательных явлений.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ NCSS 2021 Statistical software, IBM SPSS Statistics 26, MS Excel 2013. Показатели описательной статистики были представлены в зависимости от вида распределения. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определяли по результатам критерия Колмогорова —

Смирнова. Для оценки изменения количественных показателей использовали *T*-тест для связанных выборок или Критерий знаковых рангов Вилкоксона (Уилкоксона) для связанных выборок. Для оценки качественных переменных использовали критерий Макнемана для зависимых переменных. Для множественных сравнений качественных параметров использовали критерий *Q*-Кокрена. Для сравнения мультиномиальных данных в связанных выборках использовали критерий Фридмана. Статистические тесты были проведены для односторонней гипотезы при уровне статистической значимости равном 0,05.

Таблица 1. Исходные характеристики больных, включенных в исследование ($n = 55$)

Table 1. Patients characteristics at baseline ($n = 55$)

Параметры Variables	$M \pm CO^*$ Mean $\pm$ SD *	Медиана (межквартильный интервал) Median (interquartile range)
Возраст, лет/Age, years	26,1 $\pm$ 8,6	24,0 (20,0–30,0)
Рост, см/Height, sm	173,6 $\pm$ 4,9	173 (170,0–178,0)
Масса тела, кг/Body Mass, kg	63,9 $\pm$ 12,1	60,0 (54,0–74,0)
Гемоглобин, г/дл/Hemoglobin, g/dl	14,5 $\pm$ 1,4	14,8 (13,8–15,8)
D-димер, нг/мл/D-dimer, ng/ml	427,8 $\pm$ 502,7	281,0 (150,0–498,0)
Ингибитор фактора свертывания крови VIII, БЕ Factor VIII inhibitor, BE	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 (0,0–0,0)
Активность фактора свертывания крови VIII, % Factor VIII activity, %	0,7 $\pm$ 0,2	0,7 (0,5–0,8)

Примечание: * данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

Note: * data are presented as mean $\pm$ SD.

Таблица 2. Проявления геморрагического синдрома, связанного с гемофилией А

Table 2. Manifestations of Hemorrhagic Syndrome Associated with Hemophilia A

Проявление геморрагического синдрома Manifestation of hemorrhagic syndrome	Частота, % Frequency, %
Гемартроз коленного сустава Hemarthrosis of the knee joint	23,8
Гемартроз локтевого сустава Hemarthrosis of the elbow joint	20,0
Гемартроз голеностопного сустава Hemarthrosis of the ankle joint	18,1
Гемофилическая артропатия коленного сустава Hemophilic arthropathy of the knee joint	9,4
Гематомы мягких тканей Soft tissue hematomas	5,0
Гемартроз плечевого сустава Hemarthrosis of the shoulder joint	5,0
Гематурия/Hematuria	5,0
Кровоточивость десен/Bleeding gums	4,4
Гемофилическая артропатия локтевого сустава Hemophilic arthropathy of the elbow joint	3,1
Забрюшинная гематома Retroperitoneal hematoma	2,5
Носовое кровотечение/Nosebleed	1,9
Гемартроз тазобедренного сустава Hemarthrosis of the hip joint	0,6
Гемартроз лучезапястного сустава Hemarthrosis of the wrist joint	0,6
Гемофилическая артропатия голеностопного сустава Hemophilic arthropathy of the ankle joint	0,6

Результаты

Из 55 больных, включенных в исследование, 41 был включен в Российской Федерации, 15 — в Республике Узбекистан. Исходные характеристики больных представлены в таблице 1.

Частота отдельных проявлений геморрагического синдрома, связанного с гемофилией А, приведена в таблице 2.

Комплаентность больных была оценена как удовлетворительная; доля пропущенных доз варьировала от 0 до 7,1 %. Количество принятых доз препарата для профилактики и лечения в популяции ИТТ

варьировало от 3 до 101. У 52 больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом (популяция Per Protocol), среднее значение количества принятых доз препарата «Эйтоплазм» составило $67,1 \pm 6,6$. Всего больными, включенными в исследование, было получено 3527 доз препарата «Эйтоплазм».

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры препарата «Эйтоплазм» были изучены у 22 больных в возрасте старше 12 лет после введения первой дозы препарата «Эйтоплазм» и у 20 больных после введения последней дозы препарата через 6 мес. после начала терапии. Активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови определялась в течение 32 ч после введения препарата. Форма фармакокинетических кривых после введения первой и последней доз препарата «Эйтоплазм» не отличалась (рис. 1). Площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) составила 736–798 %×ч, период полувыведения — 13–15 ч, клиренс — около $3 \text{ мл} \times \text{ч}^{-1} \times \text{кг}$.

Эффективность профилактического лечения

Оценка эффективности профилактического лечения препаратом «Эйтоплазм» была произведена на основании анализа данных 54 больных (ITT). У 41 (75,9%) больного кровотечений не было. У 13 больных было зарегистрировано 33 кровотечения: 17 спонтанных кровотечений у 6 больных и 16 посттравматических кровотечений у 10 больных. У 53,8% больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно кровотечение, отмечался только один эпизод кровотечения, у 84,6% больных — не более 2 эпизодов кровотечения.

Средняя частота кровотечений составила 0,3 кровотечения на 1 больного в год. Наиболее часто отмечались желудочно-кишечные (у одного больного с язвенной болезнью желудка), внутрисуставные и десневые кровотечения (табл. 3). 63,6% кровотечений имели легкую степень. У 92,3% больных для остановки кровотечения оказалось достаточно однократного введения препарата «Эйтоплазм». В среднем для купирования одного кровотечения требовалось 1,5 введения препарата «Эйтоплазм». Прорывных кровотечений в одном месте и кровотечений одновременно в нескольких участках не возникало.

У всех участников, завершивших исследование, остаточная активность фактора свертывания крови VIII перед введением очередной дозы препарата «Эйтоплазм» (через 48–72 ч после введения предыдущей дозы препарата) составляла не менее 1%. Динамика средней активности остаточной активности фактора свертывания крови VIII представлена в таблице 4.

Отмечалась положительная динамика АЧТВ после начала терапии препаратом «Эйтоплазм» (табл. 4). Значение АЧТВ перед введением очередных доз препарата было меньше, чем перед введением первой дозы препарата, которому предшествовал отмывочный период, что соответствовало изменению активности фактора свертывания крови VIII. Значения ПВ оставались в пределах нормы в течение всего периода исследования.

Все больные, у которых препарат «Эйтоплазм» применяли для лечения кровотечений, оценили его эффективность как «отличную» (максимальная оценка по четырехбалльной шкале).

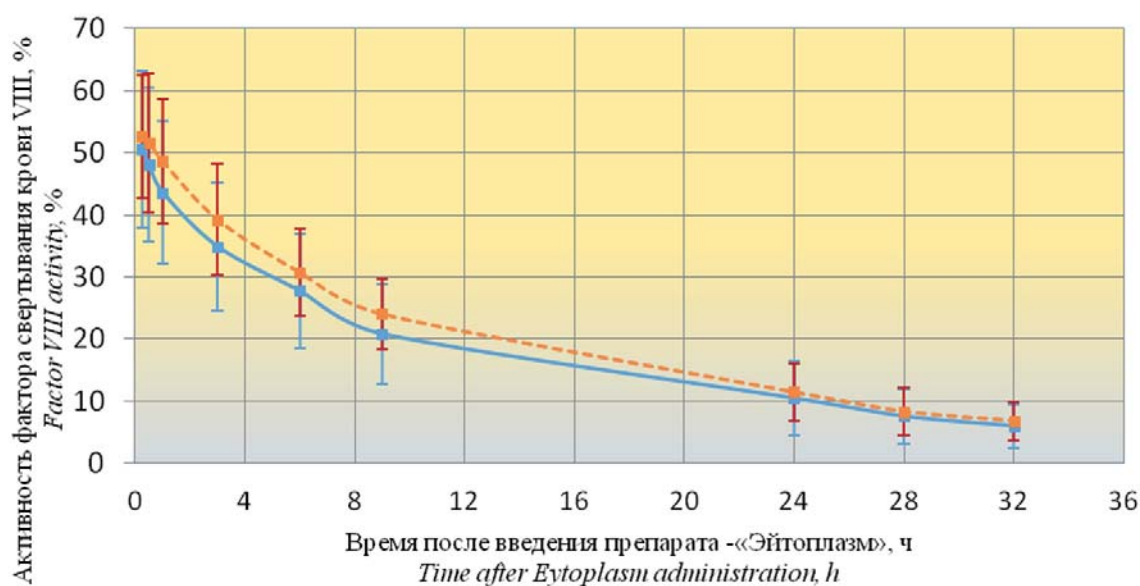


Рисунок 1. Фармакокинетические кривые после введения препарата «Эйтоплазм» больным с тяжелой формой гемофилии А. Сплошная синяя линия — после первого введения препарата ($n = 22$). Пунктирная оранжевая линия — после последнего введения препарата через 6 мес. терапии ($n = 20$)

Figure 1. Pharmacokinetic curves after administration of Eytoplasm to patients with severe hemophilia A. Solid blue line — after the first administration of the drug ($n = 22$). Dotted orange line — after the last administration of the drug after 6 months of therapy ($n = 20$)

Таблица 3. Локализация кровотечений
Table 3. Localization of bleeding

Локализация/Localization	Частота/Frequency, %
Желудочно-кишечный тракт/Gastrointestinal tract	36,5
Десны/Gums	12,0
Коленный сустав/Knee joint	12,0
Палец кисти/Finger	9,5
Локтевой сустав/Elbow joint	9,0
Голеностопный сустав/Ankle joint	6,0
Лучезапястный сустав/Wrist joint	3,0
Тазобедренный сустав/Hip joint	3,0
Полость носа/Nasal cavity	3,0
Почки/Kidneys	3,0
Бедро/Thigh	3,0

Таблица 4. Остаточная активность фактора свертывания крови VIII, АЧТВ и ПВ перед первым введением препарата «Эйтоплазм» и перед введением очередной дозы препарата на разных сроках терапии

Table 4. Residual activity of coagulation factor VIII, APTT and PT before the first administration of Eitoplasm drug and before the administration of the subsequent doses of the drug at different time points of therapy

Показатели Variables	Время после начала терапии препаратом «Эйтоплазм» Time after initiation of therapy with Eytoplasm					
	До первого введения Prior to first administration	14 дней 14 days	30 дней 30 days	75 дней 75 days	105 дней 105 days	180 дней 180 days
Остаточная активность фактора свертывания крови VIII, % Residual Factor VIII activity, %	0,60 ± 0,23	5,20 ± 4,80	6,00 ± 5,20	4,90 ± 4,60	3,60 ± 3,50	3,70 ± 3,40
АЧТВ, сек/APTT, s	113,26 ± 45,70	73,93 ± 29,08	71,35 ± 23,24	74,15 ± 29,64	70,22 ± 30,93	70,96 ± 23,10
ПВ, сек/PT, s	12,50 ± 2,32	12,80 ± 2,30	12,80 ± 2,35	12,90 ± 2,24	12,70 ± 2,19	12,80 ± 2,21

Примечание: данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

Note: data are presented as mean ± SD.

Эффективность лечения в связи с предстоящим хирургическим вмешательством

Хирургические вмешательства (9 плановых и 1 экстренное) были выполнены у 10 больных. При этом 2 вмешательства относились к категории крупных (торакотомия, удаление новообразования в ротовой полости), а 8 — малых. В предоперационном периоде препарат вводили в дозе 50 МЕ/кг, через 30 мин. после введения препарата активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови статистически значимо увеличилась с $11,9 \pm 3,1$ до $94,7 \pm 10,1$ % ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде через 30 мин. после введения препарата «Эйтоплазм» отметили достоверное увеличение активности фактора свертывания крови VIII с $59,2 \pm 7,0$ до $115,8 \pm 6,7$ % ($p < 0,05$). Каждое введение препарата сопровождалось значимым повышением активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови.

В результате применения препарата «Эйтоплазм» средняя фактическая кровопотеря ($128,5 \pm 119,1$ мл) во время хирургического вмешательства оказалась достоверно ниже средней ожидаемой кровопотери, которой определяли, руководствуясь степенью риска

и объемом предстоящего оперативного вмешательства с учетом опыта проведения схожих оперативных вмешательств ($248,0 \pm 146,1$ мл) ($p < 0,05$). Потребность в переливании крови во время операции возникла только у одного больного. Эффективность лечения препаратом «Эйтоплазм» во всех случаях оценивалась хирургом как «отличная» (максимально возможная оценка).

Безопасность

Нежелательные явления, имевшие связь с препаратом, были зарегистрированы у 3 больных: 2 случая увеличения сывороточной концентрации прямого билирубина, тяжесть которых была оценена как легкая, и 2 случая головной боли средней степени тяжести. Сывороточная концентрация прямого билирубина самостоятельно вернулась к нормальным значениям. Головная боль прекратилась после назначения кетопрофена. Ни один случай не потребовал коррекции дозы препарата «Эйтоплазм» или отмены терапии.

Ни у одного больного не было аллергических реакций на компоненты препарата; тромботических и тромбоэмболических осложнений, связанных с приемом препарата; образования ингибирующих антител

к фактору свертывания крови VIII; значимого повышения концентрации D-димера; серьезных нежелательных явлений. Клинически значимых отклонений жизненно важных показателей от нормальных значений на протяжении исследования не выявлено. Антитела к парвовирусу B19 у больных с исходно отрицательным результатом после завершения терапии препаратом «Эйтоплазм» не определялись.

Обсуждение

Результаты проведенного международного многоцентрового клинического исследования свидетельствуют о высокой профилактической эффективности препарата «Эйтоплазм» при назначении больным гемофилией А для профилактики кровотечений. Это подтверждается низкой частотой кровотечений (0,3 случая на одного больного в год) и значительной долей больных, у которых не было зарегистрировано ни одного кровотечения (75,9%). У большинства больных отмечалось не более двух кровотечений, преимущественно легкой степени; прекращение кровотечения после однократного введения препарата, величина остаточной активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови перед повторным введением препарата не менее 1%, положительная динамика значений АЧТВ, высокая удовлетворенность больных результатами лечения. Как следствие, препарат эффективен для профилактики инвалидизации больных, в том числе вследствие развития гемофилической артропатии.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности препарата «Эйтоплазм» и других препаратов фактора свертывания крови VIII при профилактическом применении. При назначении препарата «Эйтоплазм» с целью профилактического лечения общая частота возникновения геморрагических эпизодов составила 24,1 % (спонтанных — 11,1 %), в то время как для других препаратов фактора свертывания крови VIII показатель варьировал в диапазоне от 10 до 57 % (спонтанных — 17,6%) [12–17]. Частота геморрагических эпизодов легкой степени тяжести при назначении препарата «Эйтоплазм» составила 63,6 %, у других препаратов фактора свертывания крови VIII находилась в диапазоне от 14 до 74,0 % [12, 15, 16, 18].

Показана эффективность препарата «Эйтоплазм» при лечении кровотечений разной локализации, включая желудочно-кишечные, внутрисуставные, почечные, а также внутримышечные кровоизлияния. В большинстве случаев для остановки кровотечения было достаточно однократного введения препарата. Результаты лечения в режиме «по требованию» соответствуют таковым, описанным для других препаратов плазматического и рекомбинантного фактора свертывания крови VIII. В частности, среднее количество введений препарата, необходимых для остановки

кровотечения, составило 1,5 у препарата «Эйтоплазм» относительно 1,2–2,4 для препаратов рекомбинантного фактора свертывания крови VIII [12–16].

Доказана эффективность препарата «Эйтоплазм» при его назначении при подготовке и во время хирургических вмешательств. После введения препарата отмечалось достоверное повышение активности фактора свертывания крови VIII в крови; фактический объем кровопотери оказался меньше ожидаемого; переливание крови во время операции потребовалось только одному больному с высокой ожидаемой кровопотерей; результаты использования препарата оценивались хирургом как «отличные». Значимость полученных результатов определяется тем, что любое хирургическое вмешательство у больных гемофилией А должно выполняться в условиях проведения заместительной терапии фактором свертывания крови VIII. Кроме того, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют ожидать не меньшую эффективность препарата «Эйтоплазм» как средства заместительной терапии в рамках оперативного лечения по сравнению с другими препаратами рекомбинантного фактора свертывания крови VIII, в том числе у больных, получающих профилактическое лечение эмицизумабом [19–21].

Благоприятный профиль безопасности препарата «Эйтоплазм» подтверждает низкая частота (5,4 %) зарегистрированных нежелательных явлений, которые были ожидаемыми, при этом ни одно из них не было серьезным. Сравнительный анализ с результатами других исследований свидетельствует о том, что по данному показателю он не уступает препаратам рекомбинантного фактора VIII, для которых отдельные нежелательные явления регистрировали в количестве 1–6 эпизодов и были преимущественно легкой степени тяжести [7, 12, 16, 17]. Повышение сывороточной концентрации билирубина и головная боль описаны и при применении других препаратов фактора свертывания крови VIII [12, 15–17].

При назначении препарата «Эйтоплазм» не было зарегистрировано ни одного случая образования ингибирующих антител. Этот результат подтверждает данные двух метаанализов, в соответствии с которыми назначение препаратов плазматического фактора свертывания крови VIII ассоциируется с меньшим риском образования ингибирующих антител по сравнению с препаратами рекомбинантного фактора свертывания крови VIII [22, 23].

Отсутствие аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений подтверждает безопасность длительной терапии препаратом «Эйтоплазм» с профилактической целью.

Таким образом, разработка российского препарата плазматического фактора свертывания крови VIII для лечения больных гемофилией А и его клиническое исследование в клинических центрах Российской

Федерации и Республики Узбекистан являются важными шагами на пути к стабильному обеспечению больных качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами. Результаты проведенного клинического исследования препарата «Эйтоплазм» у больных 12 лет и старше с тяжелой формой гемофилии А позволяет сделать следующие выводы:

— препарат эффективен в качестве средства профилактического лечения, позволяет минимизировать риск кровотечений и нивелировать их тяжесть;

— препарат эффективен для купирования кровотечений различной локализации, включая внутренние и внутрисуставные;

— препарат эффективен для заместительной терапии во время хирургических вмешательств, в том числе крупных;

— препарат обладает благоприятным профилем безопасности, его длительное применение не сопровождается образованием ингибирующих антител, развитием аллергических реакций, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Литература

1. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Карпов Е.Е. Профилактика развития гемофилической артропатии и особенности реабилитации на разных стадиях ее развития. Тромбоз, гемостаз и реология. 2023; 4: 11–8. DOI: 10.25555/THR.2023.4.1073.
2. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Национальное гематологическое общество. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2023.
3. Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокотратных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>
4. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашова А.Г., Исмоилова З.А. Частота встречаемости, лабораторные особенности и лечение редких коагулопатий в Республике Узбекистан. Журнал теоретической и клинической медицины. 2022; 5: 62–6.
5. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашова А.Г., Исмоилова З.А. Болезнь Виллебранда. Журнал теоретической и клинической медицины. 2022; 5: 59–62.
6. Нарбеков Т.О. Современное состояние и перспективы развития гемофилической службы в Кыргызской Республике. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2015; 1: 10–2.
7. Нуруева З.А., Ганиева А.И., Ашимова Н.Т. Особенности течения гемофилии у детей в южном регионе Кыргызской Республики. Вестник Ошского государственного университета. 2024; 2: 117–22. DOI: 10.52754/16948610_2024_2_12.
8. Aledort L, Mannuccio P, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. Blood Transfus. 2019; 17: 479–86. DOI: 10.2450/2019.0211-19.
9. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. URL: <https://guidelines.wfh.org/>
10. Данные Государственного реестра лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2
11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products — Revision 2. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline>
12. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2013; 12(2): 29–37.

References

1. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Sadykova N.V., Karpov E.E. Prevention of hemophilic arthropathy and peculiarities of rehabilitation at different stages of its development. Tromboz, Gemostaz i Reologiya. 2023; 4: 11–8 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2023.4.1073.
2. Hemophilia. Clinical guidelines. National Society of Pediatric Hematologists/Oncologists. National Society of Hematology. Approved by Scientific and Practical Council of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. 2023. (In Russian)
3. Maksimkina E.A. Drug Maksimkina E.A. Provision of medicines to patients with rare (orphan) diseases within the framework of the implementation of the High-Cost Nosologies program and the activities of the Circle of Goodness Foundation (In Russian). <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>
4. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Madashova A.G., Ismoilova Z.A. Prevalence, laboratory features and treatment of rare coagulopathies in the Republic of Uzbekistan. Zurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoi Meditsini. 2022; 5: 62–6. (In Russian).
5. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Madashova A.G., Ismoilova Z.A. Von Willebrand disease. Zurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoi Meditsini. 2022; 5: 59–62. (In Russian).
6. Narbekov T.O. Current status and prospect of development of hemophilic service in the Kyrgyz Republic. Vestnik Kirgizskogo gosudarstvennogo universiteta im. I.K. Akhunbaeva. 2015; 1: 10–12. (In Russian).
7. Nurueva Z.A., Ganieva A.I., Ashimova N.T. Features of the course of hemophilia in children in the southern region of the Kyrgyz Republic. Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo Universiteta. 2024; 2: 117–22. (In Russian). DOI: 10.52754/16948610_2024_2_12.
8. Aledort L, Mannuccio P, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. Blood Transfus. 2019; 17: 479–86. DOI: 10.2450/2019.0211-19.
9. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. URL: <https://guidelines.wfh.org/>
10. Data from State Registry of Medicines (In Russian). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=097ffd35-4049-44fe-9eaa-a9f6140575a2.
11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products — Revision 2. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-scientific-guideline>
12. Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya. 2013;12(2): 29–37 (In Russian).

13. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А. и др. Применение препарата «Октофактор» для профилактического лечения больных гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19(2): 122–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128.
14. Волкова С.А., Кудлай Д.А., Богомолова М.Д. и др. Отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови: технологические предпосылки создания и результаты клинических исследований. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20(4): 209–13. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213.
15. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4(1): 61–70. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 3(5): 60–73. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
17. Косинова М. В. Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лонотокког альфа): опыт применения в России. Лечащий врач. 2022; 2(25): 49–53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008.
18. Фокина Д.С., Жукова О.В., Хохлов А.Л. и др. Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21(1): 72–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82.
19. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. и др. Опыт больших оперативных вмешательств у больных гемофилией с поражением опорно-двигательного аппарата, находящихся на профилактической терапии эмицизумабом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(S2): 72.
20. Солдатенков В.Е., Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А. и др. Опыт малых хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией А, получающих терапию эмфороктокогом альфа. Мат-лы Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посв. 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии. Вестник гематологии. 2022; 18(2): 87.
21. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Клинический случай последовательного эндопротезирования крупных суставов с последующим удалением псевдоопухоли локтевого сустава у пациента с тяжелой формой гемофилии А. Врач. 2019; 30(6): 80–4. DOI: 10.29296/25877305-2019-06-19.
22. Iorio A., Halimeh S., Holzhauser S., et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010; 8: 1256–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
23. Kohar K., Prayogo S.A., Wiyono L. The Impact of Recombinant Versus Plasma-Derived Factor VIII Concentrates on Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia A: A 2021 Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022; 14(6). e26015. DOI: 10.7759/cureus.26015.
13. Voitsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Filatova E.A., et al. Use of the product Octophactor for prevention-treatment of patients with hemophilia A. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2020; 19(2): 122–28. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128.
14. Volkova S.A., Kudlay D.A., Bogomolova M.D., et al. Russian recombinant coagulation factors: the technological background and the results of clinical studies. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2021; 20(4): 209–13. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213.
15. Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L., et al. The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. Rossiyskiy Zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2017; 4(1): 61–70. (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., et al. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. Rossiyskiy Zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2018; 3(5): 60–73 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
17. Kosinova M.V. Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonotocog alfa): clinical experience in Russia. Lechaschi Vrach. 2022; 2(25): 49–53. (In Russian). DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008.
18. Fokina D.S., Zhukova O.V., Khokhlov A.L., et al. The clinical use and cost-effectiveness of domestic blood coagulation factors VIII and IX. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21(1): 72–82. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82.
19. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Karpov E.E., et al. Experience of major surgical interventions in patients with hemophilia A with musculoskeletal lesions receiving prophylactic therapy with emicizumab. Gematologiya i transfuziologiya. 2024; 69(S2): 72. (In Russian).
20. Soldatenkov V.E., Soldatenkova O.V., Komissarov K.A., et al. Experience of minor surgical interventions in patients with hemophilia A with musculoskeletal lesions receiving therapy with emforoctocog alpha. Vestnik Gematologii. 2022; 18(2): 87. (In Russian).
21. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., et al. Clinical case of sequential endoprosthesis replacement of large joints with subsequent removal of pseudotumor elbow in a patient with severe hemophilia A. Vrach. 2019; 30(6): 80–84. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2019-06-19.
22. Iorio A., Halimeh S., Holzhauser S., et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010; 8: 1256–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
23. Kohar K., Prayogo S.A., Wiyono L. The Impact of Recombinant Versus Plasma-Derived Factor VIII Concentrates on Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia A: A 2021 Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022; 14(6). e26015. DOI: 10.7759/cureus.26015.

Информация об авторах

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>.

Махмудова Азиза Джумановна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: aziza.makhmudova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5531>

Шиллер Екатерина Эдуардовна, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Московской области,
e-mail: k.shiller@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

Полянская Татьяна Юрьевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Бергер Инна Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
e-mail: innaberger@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6777-0611>

Жураева Нодира Тухтапулатовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.
e-mail: nodiraxon2001@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4432-5257>

Королева Анастасия Александровна, травматолог-ортопед отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_1388@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Маматов Сагынали Мурзаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева,
e-mail: s.480077@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Information about the authors

Vladimir Yu. Zorenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>.

Aziza D. Makhmudova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,
e-mail: aziza.makhmudova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5531>

Ekaterina E. Schiller, Head of Department of Pediatric Hematology, Odintsovo Regional Hospital,
e-mail: k.shiller@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

Tatyana Yu. Polyanskaya*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Inna V. Berger, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,
e-mail: innaberger@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6777-0611>

Nodira T. Juraeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology,
e-mail: nodiraxon2001@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4432-5257>

Anastasia A. Korolyova, physician, Orthopedic Department for patients with hemophilia, National Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_1388@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Sanygali M. Mamatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Hematology Course, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
e-mail: s.480077@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Нарбеков Тимур Оморбаевич, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева,
e-mail: narbekov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>.

Timur O. Narbekov, Assistant, Department of Hospital Therapy with Hematology Course, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
e-mail: narbekov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 21.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

*** Corresponding author**

Received 21 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024
