



Haemophilia: Problems and achievements (literature review)

Nazgul Zhaparova*

Assistant

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0009-0000-0663-0239>

Erbol Sadabaev

Assistant

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0003-0147-7962>

Aida Nartaeva

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0002-0609-2503>

Arzykan Alisherova

PhD in Medical Sciences

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0001-6467-4205>

Sagynali Mamatov

Doctor of Medical Sciences, Professor

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, 92 Akhunbaev Str., Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Abstract. Haemophilia is an X-linked disorder characterised by the absence or dysfunction of certain blood clotting factors. Haemophilia A is characterised by a deficiency of factor VIII, while haemophilia B is characterised by a deficiency of factor IX. Factor XI deficiency, known as haemophilia C, is a very rare disorder accompanied by bleeding and characterised by moderate symptoms; although this condition is not widespread, standard treatment is associated with significant difficulties related to socio-economic factors. Sequencing of the genes involved in the development of haemophilia has made it possible to describe and record the main mutations and to establish a correlation with different degrees of disease severity. Haemorrhagic manifestations are related to the level of circulating factor, mainly affecting the musculoskeletal system, and especially the large joints (knees, ankles and elbows). This document provides an overview and consensus on the main genetic aspects of haemophilia A and B, from the nature of inheritance to the concept of female carriers, the pathophysiology and classification of the disease, basic and confirmatory tests for suspected haemophilia, various treatment regimens based on infusion of the deficient blood clotting factor, as well as innovative factor-free treatments

Suggested Citation:

Zhaparova N, Sadabaev E, Nartaeva A, Alisherova A, Mamatov S. Haemophilia: Problems and achievements (literature review). Eurasian Health J. 2025;17(4):96-114. DOI: 10.54890/1694-8882-2025-4-96

*Corresponding author



and recommendations for the management of treatment-related complications, inhibitor development and/or transfusion-transmitted infections. The importance of comprehensive care as a treatment strategy for patients with haemophilia is recognised worldwide. Comprehensive care includes addressing the full range of medical and psychological issues affecting both patients and their families

Keywords: haemophilia; clotting factors VIII and IX; treatment; prevention

Introduction

Haemophilia A and B are the only sex-linked hereditary recessive haemorrhagic disorders, the term literally meaning “love (philia) of blood (haemo)”, and it is the most common severe disorder [1]. Both haemophilia A and haemophilia B arise as a result of deficiency or dysfunction of factor VIII and factor IX proteins, respectively, and are characterised by prolonged and excessive bleeding following minor trauma, and sometimes even spontaneously. There is also haemophilia C, which results from deficiency of clotting factor XI, but this is rare. Acquired haemophilia may occasionally occur in association with ageing or childbirth and usually resolves with appropriate treatment [2].

Haemophilia is often referred to as the “royal disease”, as frequently described in the pedigree of Queen Victoria [3]. The earliest description in ancient history dates back to the second century AD in the Babylonian Talmud, concerning a woman who lost her first two sons following circumcision. The earliest description in modern history was documented by the American physician Dr John Conrad Otto, who described a hereditary bleeding disorder in several families in which only males born to healthy mothers were affected. He subsequently referred to them as “bleeders”. The term “haemophilia” was first described by Johann Lukas Schönlein in his dissertation at the University of Zurich (Switzerland). Dr Friedrich Nasse was the first to publish a genetic description of haemophilia in what became known as Nasse’s law, which states that haemophilia is transmitted exclusively from healthy women to their sons [3,4].

The history of haemophilia dates back to the second century AD, while the first “modern” descriptions of the disorder appeared in the nineteenth century. At that time, transfusion medicine and haemophilia became closely linked, and blood transfusion was the only available treatment option. A turning point in the history of haemophilia occurred in the mid-twentieth century, when researchers identified “antihemophilic globulin”, capable of shortening clotting time in patients with haemophilia, paving the way for the introduction of cryoprecipitate and the first clotting factor concentrates for the treatment of haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand disease. The emergence in Germany and other countries of pasteurised, and therefore virus-safe, plasma-derived clotting factor concentrates, such as Haemate P® and Beriate® P, significantly improved quality of life and increased life expectancy in patients with haemophilia. These and other advances in treatment made home therapy possible,

and many centres began to implement prophylaxis in young patients [2-4]. The aim of this review study was to provide readers with general information to improve understanding of haemophilia A, regarded as a genetic disorder with a significant impact on the quality of life of those affected and among the most costly conditions for healthcare systems.

Materials and Methods

The literature search strategy began with the compilation of a list of key search terms: haemophilia, clotting factors VIII and IX, treatment, prophylaxis, and related keywords for relevant articles in English. Searches were conducted in the PubMed, Web of Science and Scopus databases, as well as by manual review of studies published from January 2015 to December 2024.

An additional search for supplementary literature was carried out using Google. Following standardised assessment, only studies that clearly defined haemophilia were included in this review. From the overall list, approximately twenty-five sources reporting on haemophilia were selected for the preparation of this review.

General information

Haemophilia is a hereditary bleeding disorder caused by a quantitative deficiency of clotting factor VIII, known as haemophilia A (HA), which accounts for 80% of cases, or factor IX, known as haemophilia B (HB), which accounts for the remaining 20%. Deficiency of these factors leads to an inability to generate thrombin and enhance the liquid phase of blood clotting, resulting in haemorrhagic diathesis in individuals with haemophilia [5]. The clinical manifestations of HA and HB are similar and depend on the amount of deficient factor in the bloodstream. In severe cases, the main site of bleeding is the joints (haemarthrosis), which without adequate complex therapy can develop into chronic haemophilic arthropathy, which is the main cause of morbidity in this population. The type of inheritance is sex-linked recessive (X chromosome) [5,6]. The disease manifests itself in men, while women are asymptomatic carriers or have minimal haemorrhagic symptoms. The prevalence and genetic changes of haemophilia are similar worldwide and are not influenced by family history or ethnic origin [6].

Genetic defects in factor VIII can be divided into three groups: 1) genetic rearrangements, such as intron 22 inversion, which occurs in 45% of patients with severe haemophilia and is caused by homologous

recombination between the 9.5 kb sequence and two extra-genic homologous regions; in addition, intron 1 inversion may be observed, which occurs in 1-2% of severe cases; 2) insertions or deletions of genetic sequences; and 3) single DNA base substitutions leading to missense mutations, nonsense mutations, or reading frame shift mutations [3].

Coagulopathy in haemophilia patients is a consequence of the inability to enhance, control, and maintain thrombin formation due to factor VIII or IX deficiency. Thrombin formation is considered an event of great biological and physiological significance, as it is an important part of the molecular complex responsible for the liquid phase of haemostasis. When tissue is damaged, factor IXa binds to factor VIIIa on the lipid layer rich in tissue factor (TF), forming an "intrinsic Xase" complex that is capable of generating 90% of thrombin in the event of tissue damage, with an efficiency 10^6 times greater than factor VIII and factor IX alone. This complex is 50 times more effective than the "external Xase" complex (with a high content of factor VIIa) for activating factor X to factor Xa, followed by the

activation of factor II (prothrombin) to thrombin, which converts soluble fibrinogen (factor I) to fibrin (insoluble). This simple description of a specific segment of haemostasis explains how the absence of factors VIII and IX clinically manifests itself as classic bleeding in patients with haemophilia [6,7].

Diagnosis and classification

Haemophilia should be suspected in males with prolonged and excessive bleeding unrelated to the severity of injury and/or bleeding that occurs several hours after injury or is recurrent in nature. In primary clotting tests, platelet count, prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and fibrinogen will be normal, and activated partial thromboplastin time (APTT) will be prolonged, as described below. Haemorrhagic manifestations in haemophilia A or B are clinically indistinguishable, so it is necessary to identify the deficient factor to ensure specific replacement therapy. The severity of haemophilia is classified according to the activity of circulating plasma levels of factor VIII or factor IX without treatment as severe, moderate or mild (Table 1) [8].

Table 1. Classification of haemophilia and its correlation with haemorrhagic manifestations

Severity	Blood clotting factor levels	Haemorrhagic episodes
Severe	<1 IU/dL (<0.01 IU/mL) or <1%	Spontaneous bleeding into joints or muscles
Moderate	1-5 IU/dL (0.01-0.05 IU/mL) or 1-5%	Occasional spontaneous bleeding; prolonged bleeding following trauma or surgery
Mild	5-40 IU/dL (0.05-0.40 IU/mL) or 5-40%	Severe bleeding after trauma or major surgery. Spontaneous bleeding is rare

Source: created by the authors

The final diagnosis is based on the quantitative determination of blood clotting factors. The World Health Organisation (WHO) has defined the international unit (IU) as the activity of the factor present in 1 ml of plasma, and depending on the nomenclature of each country, it can be equivalently expressed as: 1 IU/dl, 0.01 IU/ml or 1%.

Laboratory tests

Haemostasis testing plays a fundamental role in the diagnosis and monitoring of haemophilia. Ensuring the quality of these tests involves internal and external quality control, as well as control of factors that may affect various stages of result processing, such as the pre-analytical phase, where more than 70% of laboratory errors occur (request for tests by a doctor, correct registration of the requested test, preparation, collection and selection of samples). This is important given that clotting tests are extremely sensitive to temperature changes, particularly due to the thermolability of factor VIII.

Below are the relevant aspects of processing laboratory test results for patients with haemophilia, as well as a brief description of the results of screening, confirmatory tests and the detection of inhibitors in haemophilia.

General aspects:

- Venous blood sampling: an atraumatic collection technique is required, with minimal use of a tourniquet, using 19-21G needles (23G in children);

- Test tube for collecting samples with 3.2% sodium citrate anticoagulant: it must be filled to at least 90% of the specified volume (the ratio of the sample to anticoagulant is 9:1);

- The sample must be thoroughly mixed with the anticoagulant by carefully inverting the tip of the tube 4-6 times and ensuring that no clots form;

- Transportation of samples: at room temperature and centrifugation within the first hour after collection. When transporting to the laboratory, it is preferable to immediately freeze the plasma at -20°C or below and transport it in dry ice;

- Fasting: not required, although excess lipids may affect the performance of analytical analysers.

Screening tests for suspected haemophilia:

- Complete blood count: within reference ranges, unless there are other justified changes;

- Normal prothrombin time and prolonged activated partial thromboplastin time;

- Plasma correction: in congenital haemophilia, APTT is corrected by mixing the patient's plasma in a 1:1 ratio with normal plasma. If the mixture does not correct the prolonged APTT, this may indicate the presence of an inhibitor or anticoagulant in the plasma.

Confirmatory testing of factor VIII and IX dosages. Factor VIII can be determined by a chromogenic or clotting method. Factor IX dosage is determined by a one-stage clotting test. It is recommended that comprehensive dosing of all factors that can prolong APTT (VIII, IX, XI, and XII) be performed during the initial examination. If there is a family history of haemophilia, factor VIII or IX activity can be determined in the umbilical cord blood of newborn boys [9,10].

Detection of antibodies to factor VIII and factor IX (inhibitors)

Antibodies to factor VIII or factor IX are IgG-type alloantibodies that have neutralising (inhibitory) or non-neutralising activity against blood clotting factors and are a serious complication of replacement therapy with blood clotting factor concentrates, which is why they are more common in patients with severe haemophilia. They should be suspected in patients with an inadequate clinical response to the administration of the deficient factor, especially if a response was previously observed and/or a change in the haemorrhagic phenotype occurred [11].

Confirmation of the presence of an inhibitor and quantitative determination of the titre are performed using the Bethesda method or its modification, Bethesda-Nijmegen, the latter having greater sensitivity and specificity. The method involves mixing equal volumes of the test plasma with normal plasma, incubating at 37°C for 2 hours, and measuring the residual factor activity in the mixture, using factor VIII- or IX-free plasma as a control. By definition, a Bethesda unit is the amount of inhibitor that neutralises 50% of the factor activity in one millilitre of plasma.

If, after incubation, the residual factor is 100% of the level in the control sample, the inhibitor level is zero. If the residual factor VIII is 50% or 25% of the control, the inhibitor level is 1 or 2 Bethesda units, respectively. If the result is below 25%, the patient's plasma is diluted to varying degrees until the result is visible on the graph, and the result is multiplied by the dilution factor, which is expressed in Bethesda units. For example, if the plasma mixture is diluted 1:5 before incubation and the residual factor is 50%, or one unit, then $1 \times 5 = 5$ Bethesda units [12].

Genetic diagnosis

Genetic information about people with haemophilia A is a useful tool for predicting the risk of developing inhibitors and facilitates prenatal counselling for carriers. In haemophilia A, initial genetic screening tests are aimed at detecting inversions of introns 22 and 1. If these changes are not found, complete sequencing of the F8 gene is performed. In haemophilia B, eight exons of the F9 gene are sequenced to detect mutations or deletions. Genetic testing of carriers can be complex. Approximately 80% of mothers of sporadic cases may be carriers of the mutation, while in the remaining 20% of cases, the mutation is not detected and may be secondary to mosaicism. Prenatal diagnosis is an integral part of care for carriers of haemophilia and is important for the completion of pregnancy. Tests include non-invasive methods of determining foetal sex, such as analysis of foetal DNA in the mother's blood (possible in the first trimester of pregnancy) or ultrasound examination starting at 15 weeks of pregnancy, but these methods do not provide definitive results.

Centres with diagnostic resources should perform genetic profiling of haemophilia patients, starting with screening for inversions 1 and 22 in the case of haemophilia A. If the result is negative, complete sequencing of the F8 gene should be performed. For haemophilia B, the F9 gene should be sequenced in the patient and in carriers and/or samples should be sent for research protocols [13].

Multidisciplinary management

Appropriate attention to the diverse needs of haemophilia patients and their families is ensured through the intervention of a multidisciplinary team consisting of healthcare professionals, psychologists, dieticians, orthopaedists, rehabilitation specialists, dentists, occupational therapists, social workers and geneticists, coordinated by a haematologist and in accordance with national treatment guidelines. All team members should have experience and skills in treating blood clotting disorders and be prepared to provide timely assistance to patients. A haemophilia treatment centre infrastructure is required to provide emergency care at any time, with access to specialised laboratory tests (determination of clotting factors and inhibitors) and the necessary medications and clotting factor concentrates [14].

A multidisciplinary team will inform the patient and their family members about the early symptoms of bleeding in order to provide timely assistance, and will also teach them methods of preservation, preparation and administration techniques for blood clotting factors, as well as care for venous access in patients with haemophilia, as these are vital access lines, thereby establishing effective communication between the patient, family and members of the comprehensive care team,

which will facilitate compliance with the treatment regimen based on the following recommendations:

1. Use a 23 or 25G butterfly needle;
2. Venous dissection should not be performed except in emergency situations;
3. After venipuncture, pressure should be applied for 3-5 minutes. The use of permanent venous access devices should be avoided whenever possible, although they may be necessary in certain cases.

Pharmacotherapy. Treatment on demand

The primary pharmacological treatment for haemophilia is the use of deficient blood clotting factor concentrate (BCFC), both recombinant and plasma-derived [5,7]. Therapeutic options can be either on-demand or prophylactic, as described below.

BCFC is used when there are clinical signs of acute bleeding, with the dose to increase factor activity calculated based on the severity of the bleeding. On-demand treatment has been shown to reduce mortality and the progression of arthropathy, but does not prevent it. In life-threatening bleeding, the initial dose of BCFC should be administered immediately, even before the initial diagnostic evaluation is complete, to achieve 80% to 100% activity, whereas in mild to moderate bleeding, the goal is to maintain factor activity in the range of 35% to 50%. Maintenance doses for haemophilia A are usually administered every 12 hours, and for haemophilia B every 24 hours. The doses and duration of treatment with BCFC depend on the location, severity of bleeding and response to

treatment. Any acute bleeding in patients with haemophilia should be treated as soon as possible, preferably within the first two hours after its onset. If there is any doubt about the symptoms in a patient with haemophilia, the use of BCFC intravenous bolus is calculated based on the ideal weight of the patient with haemophilia as follows:

- Factor VIII: patient’s weight in kg × (desired percentage) × (0.5);
- Factor IX: patient’s weight in kg × (desired percentage).

The half-life of the available factor, its purity, the presence of other components such as von Willebrand factor, or the use of recombinant factor should be taken into account. Recombinant factor IX (rFIX) has less effect than plasma-derived products, so each unit of factor IX administered per kilogram of body weight will increase factor IX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. The reason for the lower efficacy of rFIX is not fully understood.

If the type of haemophilia is unknown, it is recommended to administer activated prothrombin complex concentrate (aPCC) at a dose of 50 to 100 IU per kg of body weight, not exceeding a daily dose of 200 IU/kg/day. The effectiveness of treatment in cases of acute haemarthrosis is determined according to the criteria presented in Table 2, which allows for a standardised assessment of the response to treatment, facilitates comparison of the results of different studies, and enables therapeutic decisions to be made [15-17].

Table 2. Criteria for assessing the effectiveness of treatment for acute haemarthrosis

Level of response	Response to treatment
Excellent	Complete resolution of pain within 8 hours and/or disappearance of signs of bleeding after the first infusion of clotting factor concentrate, with no need for further dosing to relieve symptoms and signs in the same joint within 72 hours
Good	Marked reduction in pain or signs of bleeding observed 8 hours after the initial administration of clotting factor, but additional doses were required over the following 72 hours to achieve complete resolution of symptoms
Moderate	Partial reduction in pain or signs of bleeding 8 hours after the initial administration of clotting factor concentrate, requiring further doses during the subsequent 72 hours, but without complete resolution of symptoms
Poor	No improvement or only minimal improvement in bleeding, or worsening of bleeding within 8 hours after the initial administration of clotting factor concentrate

Source: created by the authors

New treatment methods

Replacement therapy using BCFC has been effectively controlling and/or preventing bleeding in patients with haemophilia for decades; however, its effectiveness is limited by the availability and safety of drugs, the relatively short period of haemostasis and the development of complications such as the appearance of neutralising antibodies (inhibitors) against factor

VIII or factor IX. The search for treatment options remains the ultimate goal. In order to normalise the lives of patients with haemophilia, new therapeutic agents are being developed to improve treatment: 1) BCFC with an increased half-life; 2) gene therapy; 3) specific antibodies that mimic the function of factor VIII; and 4) molecules that modify the action of natural anticoagulants [18].

Factor VIII with an extended half-life

The effectiveness of factor VIII preparations with an extended half-life is limited: the average increase in half-life is 1.5 times, which allows the preparation to be used prophylactically in adults twice a week, but the half-life varies significantly between patients and is shorter in children. Thus, the dosage should be selected individually depending on the bleeding phenotype and the half-life of the standard drug and the drug with an extended half-life [18].

The first technology used to extend the half-life of FVIII was fusion with the constant region of immunoglobulin G (Fc). Efmoroctocog alfa is an analogue of factor VIII linked to the Fc domain of human immunoglobulin G1, which lacks the B domain. The second method of prolonging the half-life of factor VIII is the covalent binding of polyethylene glycol (PEG) to factor VIII (pegylation). There are three drugs approved by the US Food and Drug Administration (FDA) that use this technology:

1. Octocog alfa;
2. Turoctocog alfa pegol;
3. Damoctocog alfa pegol.

The third mechanism for reducing factor VIII clearance involves the addition of negative charges via polysialic acid, which inhibits receptor-mediated clearance [18].

Factor IX with an extended half-life

The traditional regimen for the prevention of severe haemophilia B involves intravenous administration of factor IX twice a week. Structural modifications of factor IX preparations using half-life, as with factor VIII, include pegylation and fusion with an Fc fragment or albumin. The first recombinant factor IX with a half-life to appear on the market was fused with the Fc protein (rFIX-Fc) eftrenonag alfa, with a half-life of 86.5 ± 32.2 hours. In patients receiving 50 IU/kg weekly, a minimum factor IX level of 1-3 IU/dL was achieved with a rapid decline in the first 24-72 hours after infusion, followed by a longer half-life [19]. The second FDA-approved factor is recombinant factor IX linked to albumin (rFIX-FP) albutrepenonacog alfa, which has an advantage over rFIX-Fc in terms of pharmacokinetics, consisting of a gradual decline after infusion, with a half-life of 104 hours. The increased half-life of this drug is due to its high molecular weight (above the renal threshold) and pH-dependent interaction with the neonatal Fc receptor (FcRn), which prevents its intracellular degradation [20].

Treatment strategies without replacement therapy

The main advantages of this treatment method are minimising the risk of inhibitor development, subcutaneous administration, and increasing the intervals between weekly and/or monthly applications. These therapies aim to enhance thrombin formation through various mechanisms of action or to increase endogenous

production of the deficient factor through gene therapy, as described below. Therapeutic methods that enhance thrombin formation:

1. Biospecific antibody mimicking the function of factor VIII.

Emicizumab, approved by the FDA, is a bispecific humanised monoclonal antibody that mimics the biological function of factor VIIIa, creating a procoagulant effect through its antigen-binding fragment (Fab), which binds factor IXa and the coagulation substrate FX on the phospholipid layer, generating thrombin with a dose-dependent effect and, consequently, shortening the APTT [20,21]. It is administered subcutaneously and has a half-life of approximately 4-5 weeks. The approved dose for treating patients with factor inhibitors is 3 mg/kg weekly for the first 4 weeks, followed by 1.5 mg/kg weekly or 3 mg/kg every two weeks or 6 mg/kg monthly. It has no structural homology with factor VIII, except for the binding sites, so the development of inhibitors against this molecule is not expected, and it is not neutralised by factor VIII inhibitors.

Studies evaluated the frequency of bleeding in haemophilia patients taking highly effective inhibitors and noted an 87% reduction in the annual frequency of bleeding with weekly emicizumab. Based on these studies, emicizumab was initially approved in 2017 as a prophylactic agent to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with haemophilia taking factor VIII inhibitors. As emicizumab increases the enzymatic activity of factor IXa present in prothrombin complex concentrates by approximately 20,000-fold, its concomitant use, when necessary, is recommended at low doses. No thrombotic events associated with the use of recombinant factor VIIa or emicizumab as monotherapy have been reported [22]. Subsequently, clinical studies have shown a 96-97% reduction in the annual bleeding rate compared to placebo, as well as a median value of 0. In light of these indications, it has been suggested that emicizumab be considered for use in patients without inhibitors, with difficult venous access, who are not candidates for central venous catheter placement, who require high doses of factor VIII (with a clinical course similar to patients with inhibitors) or at high risk of developing inhibitors.

2. Substances that alter the function of natural anti-coagulants, such as tissue factor pathway inhibitor, antithrombin, and activated protein C.

Tissue factor pathway inhibitor: in haemophilia, blood clotting and thrombin formation are impaired due to a deficiency of factor VIII or IX. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is a serine protease that plays an important role in the initial formation of thrombin by inhibiting the tissue factor complex with factor VIIa (TF-FVIIa) and prothrombinase [21,22].

Antithrombin inhibitor: Fitusiran is an interfering ribonucleic acid (RNAi) that binds to messenger RNA

(mRNA) and interrupts its production, leading to a subsequent decrease in antithrombin (AT) synthesis in the liver. AT is the main natural anticoagulant that inactivates thrombin and FXa. A decrease in AT levels in patients receiving various subcutaneous doses of fitusiran was accompanied by an increase in thrombin formation and a decrease in mean annual bleeding.

Gene therapy

Gene therapy involves the introduction of a specific gene sequence into a target cell. The use of a virus as a vector for genetic material is referred to as transduction, which may be performed in two ways: direct *in vivo* injection of the therapeutic gene using a vector, most commonly adeno-associated virus (AAV), and/or transplantation of cells into which the gene has been introduced *ex vivo* using lentiviral (LV) vectors [23,24].

Gene therapy for haemophilia employs AAV to achieve direct transduction of the clotting factor gene into hepatocytes. In certain clinical trials, sustained expression levels of factor VIII and factor IX sufficient to maintain therapeutic effect have been achieved. However, this approach has limitations, as approximately 40% of the population possess antibodies to the capsid of at least one AAV serotype, thereby limiting transduction, and cellular immune responses may develop, characterised by transaminitis and/or reduced transgene expression. Current research in haemophilia gene therapy focuses on intravenous administration of the AAV vector directly to the liver, with immune responses managed using high-dose corticosteroids. Recent studies in patients with haemophilia B suggest the potential for a functional cure of the disease [24].

Replacement therapy with factor VIII concentrates remains the standard of care for patients with haemophilia A. In 2023, the medicinal product "Eitoplazm" was registered in the Russian Federation as the first modern plasma-derived factor VIII concentrate developed in the country. In a multicentre prospective open-label clinical trial, in which 18 of patients (14.2%) participated, Eitoplazm proved effective for the prophylaxis and treatment of bleeding, as well as during surgical interventions, including major procedures. The product demonstrated a favourable safety profile; its use was not associated with the development of inhibitory antibodies, allergic reactions, thrombotic, or thromboembolic complications [25].

Prevention plan

Available data confirm the effectiveness of early prophylaxis (up to 36 months) in terms of improving quality of life and reducing the risk of joint damage. The ESPRIT (Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomised Italian Trial) study used recombinant factor VIII at a dose of 25 IU/kg³ per week, and it was shown that in patients who started prophylaxis at the age of ≤ 3 years, the frequency

of all bleeding and haemarthrosis was lower, at 0.35 and 0.12 cases per patient per month, respectively, compared to patients who started prophylaxis after 3 years (0.62 and 0.25). The impact on joint health was significant, as it was documented that none of the patients who started early prophylaxis had radiographic signs of arthropathy on the Pettersson scale, compared to 46% of patients who started prophylaxis after 3 years of age. Even in patients receiving factor VIII on demand, earlier initiation of replacement therapy in children younger and older than 3 years was associated with a lower degree of arthropathy (57% vs. 85%). The challenge is to identify patients who may benefit from low-dose BCFC prophylaxis without compromising joint health and quality of life. Prophylactic treatment regimens fall into two categories: regimens with fixed doses of BCFC (high, medium, low, or alternating doses) and regimens tailored to the patient's needs [26].

Conclusions

As discussed, haemophilia is a hereditary blood clotting disorder caused by a quantitative deficiency of clotting factor VIII, which accounts for 80% of haemophilia A cases, or factor IX, which accounts for the remaining 20%. A deficiency of these factors leads to an inability to generate thrombin and enhance the liquid phase of blood clotting, resulting in haemorrhagic diathesis. Clinical manifestations depend on the amount of the deficient factor in the bloodstream. In severe cases, the main site of bleeding is the joints, which without adequate comprehensive therapy can develop into chronic haemophilic arthropathy, which is the main cause of morbidity in this population. The type of inheritance is sex-linked recessive. The prevalence and genetic changes of haemophilia are similar throughout the world, regardless of family history or ethnicity.

In patients without a family history of haemophilia, with a clinical haemorrhagic profile and prolonged APTT, plasma correction should be performed and the activity of the deficient blood clotting factor should be confirmed by chromogenic or clotting analysis for factor VIII and clotting analysis for factor IX. In cases of a family history of haemophilia, a targeted search for the specific blood clotting factor should be performed in the umbilical cord blood or peripheral blood of the newborn.

The main method of treatment is intravenous administration of the deficient factor. This can be on demand (during bleeding episodes) or prophylactically (regular administration of the factor) with the main goal of preventing spontaneous haemarthrosis, but with a significant risk of developing inhibitors in severe haemophilia. Thus, although haemophilia is a rare blood clotting disorder, it requires doctors to be knowledgeable about its clinical manifestations, as well as diagnostic and therapeutic approaches. New drugs, such as recombinant factor VIII and emicizumab, are widely

used and may become first-line drugs. This literature review aims to provide an objective and straightforward update and review of this disease, with the aim of describing the most important aspects.

Acknowledgements

The authors express sincere gratitude to all study participants and to all dedicated colleagues who

contributed to the successful completion of this research.

Funding

The study received no external funding.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- [1] Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;14:379(9824):1447–6. [DOI:10.1016/S0140-6736\(11\)61139-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61139-2)
- [2] Bolous NS, Bhatt N, Bhakta N, Neufeld EJ, Davidoff, AM, Reiss UM. Gene therapy and hemophilia: Where do we go from here? *J Blood Med*. 2022;13:559–80. [DOI:10.2147/JBM.S371438](https://doi.org/10.2147/JBM.S371438)
- [3] Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(Suppl 1):S4–9. [DOI:10.1016/j.thromres.2013.10.020](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020)
- [4] Rogaev EI, Grigorenko AP, Moliaka YK, Faskhutdinova G, Goltsov A, Lahti A, et al. Genomic identification in the historical case of the nicholas ii royal family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5258–63. [DOI:10.1073/pnas.0811190106](https://doi.org/10.1073/pnas.0811190106)
- [5] Chávez JG, Cruz AM. Hemofilia: review of the past and present. *Gac Med Mex*. 2013;149(3):308–21. [DOI:10.15406/htij.2024.12.00333](https://doi.org/10.15406/htij.2024.12.00333)
- [6] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935–9. [DOI:10.1111/jth.12672](https://doi.org/10.1111/jth.12672)
- [7] Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In review. *Pediatr Rev*. 2013;34(7):289–95. [DOI:10.1542/pir.34-7-289](https://doi.org/10.1542/pir.34-7-289)
- [8] Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1252–60. [DOI:10.1002/ajh.24543](https://doi.org/10.1002/ajh.24543)
- [9] Ramaswamy S, Tonnu N, Tachikawa K, Limphong P, Vega JB, Karmali PP, et al. Systemic delivery of factor IX messenger RNA for protein replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(10):E1941–50. [DOI:10.1073/pnas.1619653114](https://doi.org/10.1073/pnas.1619653114)
- [10] Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295–304. [DOI:10.1007/978-1-4939-7196-1_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_23)
- [11] Jarres RK, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695–705. [DOI:10.1002/ajh.24777](https://doi.org/10.1002/ajh.24777)
- [12] Brunetta DM, Silva FAC, Vasconcelos JBM, de Albuquerque Ribeiro R, Mesquita DFG, Coelho GR, et al. Hemophilia B acquired through liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(2):254–6. [DOI:10.1002/lt.24364](https://doi.org/10.1002/lt.24364)
- [13] Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers AP, Kelly FM, Soucie JM, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: Correlation with history of inhibitor and race/ ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375–82. [DOI:10.1111/j.1365-2516.2011.02700.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02700.x)
- [14] Chuansumrit A, Ruchutrakul T, Sirachainan N, Kitpoka P, Panuwannakorn M, Panburana P, et al. National strategic advocacy to manage patients with inherited bleeding disorders in low and lower-middle income countries. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(12):1063–76. [DOI:10.1080/17474086.2023.2293092](https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2293092)
- [15] Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(1):59–72. [DOI:10.1177/2040620712464509](https://doi.org/10.1177/2040620712464509)
- [16] Qu C, Liu W, Chen L, Zhang L, Xue F, Yang R. Analysis of hospitalization of people with hemophilia-12 years of experience in a single center. *Res. Pract. Thromb. Haemostasis*. 2022;6(5):e12764. [DOI:10.1002/rth2.12764](https://doi.org/10.1002/rth2.12764)
- [17] Lorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, 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(6):1256–65. [DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x)
- [18] Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(2):49–61. [DOI:10.1177/2040620717746312](https://doi.org/10.1177/2040620717746312)
- [19] Fosbury E, Drebes A, Ridell A, Chowdary P. Review of recombinant antihemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(9):263–72. [DOI:10.1177/2040620717720861](https://doi.org/10.1177/2040620717720861)

- [20] Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambagilo C, Saggiorato G, Spiezia L, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res.* 2015;136(6):1299–302. [DOI:10.1016/j.thromres.2015.10.032](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.032)
- [21] Qi X, Zhao Y, Li K. Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activate factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(7):754–60. [DOI:10.1097/MBC.000000000000137](https://doi.org/10.1097/MBC.000000000000137)
- [22] Eter J, Lenting C. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: How does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463–8. [DOI:10.1182/blood-2017-08-801662](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801662)
- [23] Benton M, Patel AM, Shi L, Monnette A, Hong D, Kruse-Jarres R, et al. Assessing patient and caregiver preferences for treatment of haemophilia A: a discrete choice experiment. *Haemophilia.* 2021;27(4):e479–83. [DOI:10.1111/hae.14185](https://doi.org/10.1111/hae.14185)
- [24] Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Ther Adv Hematol.* 2018;9(9):273–93. [DOI:10.1177/2040620718791933](https://doi.org/10.1177/2040620718791933)
- [25] Zorenko VYu, Makhmudova AD, Schiller EE, Polyanskaya TYu, Berger IV, Zhuraeva NT, et al. First modern Russian plasma-derived coagulation factor VIII concentrate (Eytoplasm): Results of clinical study of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Russ J Hematol Transfus.* 2024;69(4):451–62. [DOI:10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462](https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-451-462)
- [26] Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev.* 2021;50:100852. [DOI:10.1016/j.blre.2021.100852](https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100852)

Гемофилия: көйгөйлөр жана жетишкендиктер (адабияттарга сереп)

Назгуль Жапарова

Ассистент

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0009-0000-0663-0239>

Эрбол Садабаев

Ассистент

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0003-0147-7962>

Аида Нартаева

Медицина илимдеринин кандидаты, доцент

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-0609-2503>

Арзыкан Алишеров

Медицина илимдеринин кандидаты

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0001-6467-4205>

Сагынали Маматов

Медицина илимдеринин доктору, профессор

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Аннотация. Гемофилия – бул жыныска байланыштуу тукум куучулук схемасы бар геморрагиялык оору, ал VIII кан уюу факторунун (гемофилия А же классикалык гемофилия) же IX факторунун (гемофилия В) жетишсиздигинен улам кандын уюшун күчөтө албагандыгы менен мүнөздөлөт. Гемофилияга катышкан гендердин ырааттуулугу бизге негизги мутацияларды сүрөттөп, документтештирүүгө жана оорунун ар кандай деңгээлдеги оордугу менен корреляцияларды аныктоого мүмкүндүк берди. Геморрагиялык көрүнүштөр кан айлануу факторлорунун деңгээлине байланыштуу, негизинен таяныч-кыймыл системасына, айрыкча чоң муундарга (тизе, томук жана чыканак) таасир этет. Бул документте тукум куучулук схемаларынан баштап аялдардагы алып жүрүүчү статусунун концепциясына чейин, оорунун патофизиологиясы жана классификациясы, шектүү гемофилия үчүн негизги жана ырастоочу изилдөөлөр, жетишсиз кан уюу факторун куюуга негизделген ар кандай дарылоо режимдери, ошондой эле инновациялык факторсуз терапиялар жана дарылоого байланыштуу кыйынчылыктарды, ингибитордун өнүгүшүн жана/же кан куюу аркылуу жугуучу инфекцияларды башкаруу боюнча сунуштар камтылган. Гемофилия менен ооругандарды дарылоо стратегиясы катары комплекстүү кам көрүүнүн мааниси дүйнө жүзү боюнча таанылган. Комплекстүү кам көрүү бейтаптарга жана алардын үй-бүлөлөрүнө тиешелүү медициналык жана психологиялык аспектилердин толук спектрин чечүүнү камтыйт

Негизги сөздөр: гемофилия; VIII жана IX кан уюу факторлору; дарылоо; алдын алуу



Гемофилия: проблемы и достижения (обзор литературы)

Назгуль Жапарова*

Ассистент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0009-0000-0663-0239>

Эрбол Садабаев

Ассистент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0003-0147-7962>

Аида Нартаева

Кандидат медицинских наук, доцент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0002-0609-2503>

Арзыкан Алишерова

Кандидат медицинских наук

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0001-6467-4205>

Сагынали Маматов

Доктор медицинских наук, профессор

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>

Аннотация. Гемофилия – это X-сцепленное заболевание, характеризующееся отсутствием или нарушением функции определенных факторов свертывания крови. Гемофилия А характеризуется дефицитом фактора VIII, а гемофилия В – дефицитом фактора IX. Дефицит фактора XI, называемый гемофилией С, это очень редкое заболевание, сопровождающееся кровотечениями и характеризующееся умеренными симптомами; хотя это состояние не получило широкого распространения, стандартное лечение сопряжено со значительными трудностями, связанными с социально-экономическими факторами. Секвенирование генов, участвующих в развитии гемофилии, позволило описать и зафиксировать основные мутации, а также установить корреляцию с различными степенями тяжести заболевания. Геморрагические проявления связаны с уровнем циркулирующего фактора, в основном поражая опорно-двигательную систему, и особенно крупные суставы (колени, голеностопные и локтевые). Данный документ представляет собой обзор и согласование основных генетических аспектов гемофилии А и В, от характера наследования до концепции носительства среди женщин, патофизиологии и классификации заболевания, базовых и подтверждающих исследований при подозрении на гемофилию, различных схем лечения, основанных на инфузии дефицитного фактора свертывания крови, а также инновационных бесфакторных методов лечения и рекомендаций по ведению осложнений, связанных

Suggested Citation:

Zhaparova N, Sadabaev E, Nartaeva A, Alisherova A, Mamatov S. Haemophilia: Problems and achievements (literature review). Eurasian Health J. 2025;17(4):96-114. DOI: 10.54890/1694-8882-2025-4-96

***Corresponding author**



с лечением, развитием ингибиторов и/или инфекциями, передающимися при переливании крови. Важность комплексного ухода как стратегии лечения пациентов с гемофилией признана во всем мире. Комплексный уход включает в себя решение всего спектра медицинских и психологических аспектов, затрагивающих как пациентов, так и их семьи

Ключевые слова: гемофилия; фактор свертывания VIII и IX; лечение; профилактика

Введение

Гемофилия А и В – единственные сцепленные с полом наследственные рецессивные геморрагические заболевания, в переводе означающее «любовь (*philia*) к крови (*hemo*), является наиболее распространенным тяжелым заболеванием [1]. Как гемофилия А, так и гемофилия В возникают вследствие дефицита или дисфункции белков фактора VIII и фактора IX соответственно и характеризуются длительным и чрезмерным кровотечением после незначительной травмы, а иногда даже спонтанно. Существует также гемофилия С, которая возникает из-за дефицита фактора свертывания XI, но встречается редко. Иногда приобретенная гемофилия может проявляться в связи с возрастом или родами и обычно проходит при соответствующем лечении [2].

Гемофилию часто называют «болезнью королей», как это часто описывается в родословной королевы Виктории Английской [3]. Самое раннее описание в древней истории датируется II веком н.э. в Вавилонском Талмуде о женщине, потерявшей своих первых двух сыновей от обрезания. Самое раннее описание в современной истории было задокументировано американским врачом доктором Джоном Конрадом Отто. Доктор Конрад описал наследственное нарушение свертываемости крови в нескольких семьях, где поражались только мужчины, рожденные от здоровых матерей. Затем он назвал их «кровоточащими». Слово «гемофилия» впервые было описано Иоганном Лукасом Шёнлейном в его диссертации в Цюрихском университете (Швейцария). Доктор Нассе первым опубликовал генетическое описание гемофилии в законе Нассе, который гласит, что гемофилия передается исключительно от здоровых женщин к их сыновьям [3,4].

История гемофилии восходит ко II веку нашей эры, а первые «современные» описания этого заболевания появились в XIX веке. В то время трансфузионная медицина и гемофилия стали тесно связаны, и переливание крови было единственным возможным вариантом лечения. Переломный момент в истории гемофилии наступил в середине XX века, когда исследователи идентифицировали «антигемофильный глобулин», способный сократить время свертывания крови у больных гемофилией, что проложило путь к внедрению криопреципитата и первых концентратов факторов свертывания для лечения гемофилии А, гемофилии В и болезни фон Виллебранда. Появление в Германии и других странах пастеризованных, а, следовательно, безопасных

для вирусов, концентратов факторов свертывания, полученных из плазмы, таких как Haemate P® и Beriate® P, значительно улучшило качество жизни и увеличило продолжительность жизни больных гемофилией. Эти и другие достижения в лечении позволили проводить лечение на дому, и многие центры начали применять профилактику у молодых пациентов [2-4]. Целью данного обзорного исследования было предоставить читателям общую информацию, которая позволит улучшить понимание гемофилии А, считающейся генетическим заболеванием, оказывающим значительное влияние на качество жизни страдающих от нее людей и входящим в число заболеваний с самыми высокими затратами для системы здравоохранения.

Материалы и методы

Стратегия поиска литературы началась с составления списка ключевых поисковых терминов: гемофилия, фактор свертывания VIII и IX, лечение, профилактика и связанных ключевых слов для соответствующих статей на английском языке. Поиски были проведены в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, а также ручной поиск исследований, опубликованных с января 2015 года по декабрь 2024 года.

Отдельный поиск дополнительной литературы был проведен с помощью Google. После стандартизированной оценки в этом обзоре были рассмотрены только исследования, которые точно определили гемофилию. Из всего списка для написания обзора были выбраны порядка двадцать пять источников, в которых сообщалось о гемофилии.

Общие сведения

Гемофилия – это наследственное геморрагическое заболевание, вызванное количественным дефицитом фактора свертывания VIII, называемое гемофилией А (ГА), которое встречается в 80 % случаев; или фактора IX, известное как гемофилия В (ГВ), которое встречается в оставшихся 20 %. Дефицит этих факторов приводит к неспособности генерировать тромбин и усиливать жидкую фазу свертывания крови, с последующим геморрагическим диатезом у лиц с гемофилией [5]. Клинические проявления ГА и ГВ схожи и зависят от количества дефицитного фактора в кровообращении. В тяжелых случаях основным местом кровотечения являются суставы (гемартроз), который без адекватной

комплексной терапии может перерасти в хроническую гемофилическую артропатию, являющуюся основной причиной заболеваемости в этой популяции. Тип наследования – сцепленный с полом рецессивный (X-хромосома) [5,6]. При этом заболевание проявляется у мужчин, а женщины являются бессимптомными носительницами или имеют минимальные геморрагические симптомы. Распространенность и генетические изменения гемофилии схожи во всем мире, и на них не влияет родословная или этническое происхождение [6].

Генетические дефекты фактора VIII можно разделить на три группы: 1) генетические перестройки, такие как инверсия интрона 22, которая встречается у 45 % пациентов с тяжелой гемофилией и вызвана гомологичной рекомбинацией между последовательностью 9,5 кб и двумя вне генными гомологичными областями; кроме того, может наблюдаться инверсия интрона 1, которая встречается в 1-2 % случаев тяжелой формы; 2) вставки или делеции генетических последовательностей; и 3) единичные замены оснований ДНК, приводящие к миссенс-мутациям, нонсенс-мутациям или мутациям со сдвигом рамки считывания [3].

Коагулопатия у больных гемофилией является следствием неспособности усиливать, контролировать и поддерживать образование тромбина из-за дефицита фактора VIII или IX. Образование тромбина рассматривается как событие, имеющее большое биологическое и физиологическое значение, поскольку оно является важной частью молекулярного комплекса, ответственного за жидкую фазу гемостаза. При повреждении тканей фактор IXa связывается с фактором VIIIa на липидном слое, богатом тканевым фактором (ТФ), образуя

комплекс «внутренней Xase», который способен генерировать 90 % тромбина в случае повреждения тканей, с эффективностью в 10^6 раз большей, чем фактор VIII и фактор IX по отдельности. Этот комплекс в 50 раз эффективнее комплекса «внешней Xase» (с высоким содержанием фактора VIIa) для активации фактора X до фактора Xa с последующей активацией фактора II (протромбина) в тромбин, который превращает растворимый фибриноген (фактор I) в фибрин (нерастворимый). Это простое описание конкретного сегмента гемостаза объясняет, как отсутствие факторов VIII и IX клинически проявляется классическими кровотечениями у больных с гемофилиями [6,7].

Диагностика и классификация

Гемофилию следует подозревать у мужчин с длительным и чрезмерным кровотечением, не связанным с тяжестью травмы, и/или кровотечением, возникающим через несколько часов после травмы или носящим рецидивирующий характер. При первичных коагуляционных тестах количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТТ) и фибриноген будут в норме, а активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – удлинённым, что будет описано далее. Геморрагические проявления при гемофилии А или В клинически неразличимы, поэтому необходимо идентифицировать дефицитный фактор для обеспечения его специфической заместительной терапии. Степень тяжести гемофилии классифицируется в зависимости от активности циркулирующего в плазме уровня фактора VIII или фактора IX без лечения как тяжелая, умеренная или легкая (Таблица 1) [8].

Таблица 1. Классификация гемофилии и ее корреляция с геморрагическими проявлениями

Степень тяжести	Уровень факторов свертывания крови	Геморрагические эпизоды
Серьезный	<1 МЕ/дл (<0,01 МЕ/мл) или <1%	Спонтанное кровотечение в суставах или мышцах
Умеренный	1-5 МЕ/дл (0,01-0,05 МЕ/мл) или 1-5%	Периодические спонтанные кровотечения; длительные кровотечения после травмы или операции
Мягкий	5-40 МЕ/дл (0,05-0,40 МЕ/мл) или 5-40%	Сильное кровотечение после травмы или серьезной операции. Спонтанное кровотечение встречается редко

Источник: создано авторами

Окончательный диагноз основывается на количественном определении факторов свертывания крови. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международную единицу (МЕ) как активность фактора, присутствующего в 1 мл плазмы, и в зависимости от номенклатуры каждой страны она может быть эквивалентно выражена как: 1 МЕ/дл, 0,01 МЕ/мл или 1 %.

Лабораторные исследования

Исследования гемостаза играют фундаментальную роль в диагностике и мониторинге гемофилии. Обеспечение качества этих тестов включает внутренний и внешний контроль качества, а также контроль факторов, которые могут влиять на различные этапы обработки результатов, такие как преаналитическая фаза, где происходит более

70 % лабораторных ошибок (запрос на проведение исследований врачом, правильная регистрация запрашиваемого исследования, подготовка, сбор и отбор проб). Это важно, учитывая, что коагуляционные тесты чрезвычайно чувствительны к изменениям температуры, особенно из-за термолабильности фактора VIII.

Ниже приведены соответствующие аспекты обработки результатов лабораторных исследований пациентов с гемофилией, а также краткое описание результатов скрининга, подтверждающих исследований и выявления ингибиторов при гемофилии.

Общие аспекты:

- взятие крови из вены: необходимо обеспечить атравматичный забор образца с минимальным использованием жгута, применяя иглы 19-21G (23G у детей);

- пробирка для сбора образца с антикоагулянтом 3,2 % цитратом натрия: она должна быть заполнена не менее чем на 90 % указанным количеством (соотношение полученного образца и антикоагулянта 9:1);

- необходимо тщательно перемешать образец с антикоагулянтом, осторожно переворачивая кончик пробирки 4-6 раз и следя за тем, чтобы не образовались сгустки;

- транспортировка образцов: при комнатной температуре и центрифугирование в течение первого часа после взятия. При транспортировке в лабораторию предпочтительно немедленно заморозить плазму при температуре -20°C или ниже и перевозить в сухом льду;

- голодание: не обязательно, хотя избыток липидов может повлиять на работу аналитических анализаторов.

Скрининговые исследования при подозрении на гемофилию:

- общий анализ крови: в пределах референтных значений, если нет других обоснованных изменений;

- нормальное протромбиновое время и удлиненное активированное частичное тромбопластиновое время;

- коррекция плазмы: при врожденной гемофилии АЧТВ корректируется путем смешивания плазмы пациента в соотношении 1:1 с нормальной плазмой. Если смесь не корректирует удлиненное АЧТВ, это может указывать на наличие ингибитора или антикоагулянта в плазме.

Подтверждающие исследования дозировки факторов VIII и IX. Определение фактора VIII может проводиться хромогенным или коагуляционным методом. Дозировка фактора IX определяется с помощью одноэтапного коагуляционного теста. Рекомендуется проводить комплексное определение дозировки всех факторов, которые могут удлинять АЧТВ (VIII, IX, XI и XII), во время первоначального

обследования. При наличии семейного анамнеза гемофилии можно определить активность фактора VIII или IX в пуповинной крови новорожденных мальчиков [9,10].

Выявление антител к фактору VIII и фактору IX (ингибиторов)

Антитела к фактору VIII или фактору IX представляют собой аллоантитела IgG-типа, обладающие нейтрализующей (ингибирующей) или не нейтрализующей активностью факторов свертывания крови и являющиеся серьезным осложнением заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови, поэтому они чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой гемофилии. Их следует подозревать у пациентов с недостаточным клиническим ответом на введение дефицитного фактора, особенно если ранее наблюдался ответ и/или произошло изменение геморрагического фенотипа [11].

Подтверждение наличия ингибитора и количественное определение титра проводятся с использованием метода Бетесда или его модификации Бетесда-Неймеген, причем последняя обладает большей чувствительностью и специфичностью. Метод заключается в смешивании равных объемов исследуемой плазмы с нормальной плазмой, инкубации при 37°C в течение 2 часов и измерении остаточной активности фактора в смеси, используя в качестве контроля плазму, свободную от фактора VIII или IX. По определению, единица Бетесда – это титр ингибитора, который нейтрализует 50 % активности фактора в одном миллилитре плазмы.

Если после инкубации остаточный фактор равен 100 % от уровня в контрольном образце, то уровень ингибитора равен нулю. Если остаточный фактор VIII равен 50 % или 25 % от контроля, то уровень ингибитора составляет 1 или 2 единиц Бетесда соответственно. В случае результата ниже 25 % плазма пациента подвергается различным степеням разведения до тех пор, пока результат не будет виден на графике, и результат умножается на коэффициент разведения, который выражается в единицах Бетесда. Например, если смесь плазмы разводится в соотношении 1:5 перед инкубацией, и остаточный фактор составляет 50 %, или одну единицу, то $1 \times 5 = 5$ единиц Бетесда [12].

Генетическая диагностика

Генетическая информация о людях с гемофилией А представляет собой полезный инструмент для прогнозирования риска развития ингибиторов и облегчает пренатальное консультирование носителей. При гемофилии А первоначальные генетические скрининговые исследования направлены на выявление инверсий интронов 22 и 1. Если эти изменения не обнаруживаются, проводится полное

секвенирование гена F8. При гемофилии В секвенируются восемь экзонов гена F9 для выявления мутаций или делеций. Генетическое исследование носителей может быть сложным. Около 80 % матерей спорадических случаев могут быть носителями мутации, в оставшихся 20 % случаев мутация не обнаруживается и может быть вторичной по отношению к мозаицизму. Пренатальная диагностика является неотъемлемой частью ухода за носителями гемофилии и имеет важное значение для завершения беременности. Исследования включают неинвазивные методы определения пола плода, такие как анализ ДНК плода в крови матери (возможно в первом триместре беременности) или ультразвуковое исследование, начиная с 15-й недели беременности, однако эти методы не дают однозначных результатов.

Центры, располагающие диагностическими ресурсами, должны проводить генетическое профилирование больных гемофилией, начиная со скрининга на инверсии 1 и 22 в случае гемофилии А. При отрицательном результате следует провести полное секвенирование гена F8. При гемофилии В следует провести секвенирование гена F9 у пациента, а также у носителей и/или отправить образцы для исследовательских протоколов [13].

Многопрофильное управление

Надлежащее внимание к разнообразным потребностям больных гемофилией и их семей обеспечивается благодаря вмешательству многопрофильной команды, состоящей из специалистов по уходу за больными, психологов, диетологов, ортопедов, реабилитологов, стоматологов, эрготерапевтов, социальных работников и генетиков, координируемой гематологом и в соответствии с национальными рекомендациями по лечению. Все члены команды должны иметь опыт и навыки лечения нарушений свертываемости крови и быть готовыми своевременно оказывать помощь пациентам. Необходимо наличие инфраструктуры центра лечения гемофилии для оказания неотложной помощи в любое время, с доступом к специализированным лабораторным исследованиям (определение факторов свертывания и ингибиторов), а также необходимым лекарственным препаратам и концентратам факторов свертывания [14].

Многопрофильная команда проинформирует пациента и членов его семьи о ранних симптомах кровотечения с целью своевременного оказания помощи, а также обучит их методам сохранения, подготовки и техники введения факторов свертывания крови, а также уходу за венозными доступами у больных с гемофилией, поскольку они представляют собой жизненно важные линии доступа, тем самым устанавливая эффективную связь между пациентом, семьей и членами комплексной команды по уходу, что будет способствовать со-

блюдению режима лечения на основе следующих рекомендаций:

1. Использование иглы-бабочки калибра 23 или 25G;
2. Не следует проводить диссекцию вен, за исключением экстренных случаев;
3. После венопункции необходимо приложить давление на 3-5 минут. По возможности следует избегать использования постоянных устройств для венозного доступа, хотя в отдельных случаях они могут быть необходимы.

Фармакотерапия. Лечение по требованию

Первоочередным фармакологическим методом лечения гемофилии является применение дефицитного концентрата фактора свертывания крови (КФС), как рекомбинантного, так и полученного из плазмы [5,7]. Варианты терапевтического применения могут быть как по мере необходимости, так и профилактическими, как описано ниже.

Применение КФС при наличии клинических признаков острого кровотечения, при этом доза для повышения активности фактора рассчитывается исходя из тяжести кровотечения. Было показано, что лечение по требованию снижает смертность и прогрессирование артропатии, но не предотвращает ее. При кровотечении, угрожающем жизни, начальную дозу КФС следует вводить немедленно, даже до завершения первоначальной диагностической оценки, для достижения активности от 80 % до 100 %, тогда как при легком и умеренном кровотечении цель состоит в поддержании активности фактора в диапазоне от 35 % до 50 %. Поддерживающие дозы при гемофилии А обычно вводятся каждые 12 часов, а при гемофилии В – каждые 24 часа. Дозы и продолжительность лечения КФС зависят от локализации, тяжести кровотечения и реакции на лечение. Любое острое кровотечение у пациентов с гемофилией следует лечить как можно скорее, предпочтительно в течение первых двух часов после его возникновения. При возникновении сомнений относительно симптомов у пациента с гемофилией, применение КФС внутривенным болюсом рассчитывается с учетом идеального веса пациента с гемофилией следующим образом:

■ Фактор VIII: вес пациента в кг × (желаемый процентный коэффициент) × (0,5);

■ Фактор IX: вес пациента в кг × (желаемый процентный коэффициент).

Следует учитывать период полураспада доступного фактора, его чистоту, наличие других компонентов, таких как фактор фон Виллебранда, или использование рекомбинантного фактора. Рекомбинантный фактор IX (РФИХ) оказывает меньшее воздействие, чем препараты, полученные из плазмы, поэтому каждая введенная единица фактора IX на килограмм массы тела повысит активность

фактора IX примерно на 0,8 МЕ/дл у взрослых и на 0,7 МЕ/дл у детей младше 15 лет. Причина меньшей эффективности РФIX до конца не выяснена.

Если тип гемофилии неизвестен, рекомендуется введение активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) в дозе от 50 до 100 ЕД на кг массы тела, не превышая суточную

дозу 200 ЕД/кг/день. Эффективность лечения в случаях острого гемартроза определяется по критериям, представленным в таблице 2, что позволяет стандартизированным образом оценивать ответ на лечение, облегчает сравнение результатов различных исследований и позволяет принимать терапевтические решения [15-17].

Таблица 2. Критерии оценки эффективности лечения при остром гемартрозе

Уровень ответа	Реакция на лечение
Отличный	Полное исчезновение боли в течение 8 часов и/или исчезновение признаков кровотечения после первой инфузии фактора свертывания крови без необходимости последующей дозировки для облегчения симптомов и признаков в том же суставе в течение 72 часов
Хороший	Значительное уменьшение боли или признаков кровотечения наблюдалось через 8 часов после первоначального введения фактора свертывания, но для полного исчезновения симптомов требовалось введение последующих доз в течение следующих 72 часов
Умеренный	Частичное уменьшение боли или признаков кровотечения через 8 часов после первоначального введения фактора свертывания крови, потребовавшее последующих доз в течение следующих 72 часов, но без полного исчезновения симптомов
Бедный	Отсутствие или минимальное улучшение кровотечения, либо усиление кровотечения в течение 8 часов после первоначального введения фактора свертывания крови

Источник: создано авторами

Новые методы лечения

Заместительная терапия с использованием КФСК на протяжении десятилетий эффективно контролирует и/или предотвращает кровотечения у больных с гемофилией; однако ее эффективность ограничена доступностью и сохранностью препаратов, относительно коротким периодом гемостаза и развитием осложнений, таких как появление нейтрализующих антител (ингибиторов) против фактора VIII или фактора IX. Поиск путей лечения остается конечной целью. С целью нормализации жизни больных с гемофилией разрабатываются новые терапевтические средства, направленные на улучшение лечения: 1) КФСК с увеличенным периодом полураспада; 2) генная терапия; 3) специфические антитела, имитирующие функцию фактора VIII; и 4) молекулы, модифицирующие действие естественных антикоагулянтов [18].

Фактор VIII

с увеличенным периодом полувыведения

Эффективность препаратов фактора VIII с увеличенным периодом полувыведения ограничена: среднее увеличение периода полувыведения составляет 1,5 раза, что позволяет применять препарат профилактически у взрослых два раза в неделю, однако период полувыведения значительно варьируется у разных пациентов, а у детей он короче. Поэтому дозировку следует подбирать индивидуально в зависимости от фенотипа кровотечения и периода полувыведения стандартного препарата и препарата с увеличенным периодом полураспада [18].

Первой технологией, использованной для увеличения периода полураспада FVIII, было слияние

с постоянной областью иммуноглобулина G (Fc). Эфмороктоког альфа – это аналог фактора VIII, связанный с Fc-доменом человеческого иммуноглобулина G1, не имеющего домена В. Второй способ продления периода полураспада фактора VIII – это ковалентное связывание полиэтиленгликоля (ПЭГ) с фактором VIII (пегилирование). Существует три одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) препарата, использующих эту технологию:

1. Октоког альфа;
2. Туроктоког альфа пегол;
3. Дамоктоког альфа пегол.

Третий механизм снижения клиренса фактора VIII заключается в добавлении отрицательных зарядов посредством полисиаловой кислоты, которая препятствует рецептор-опосредованному клиренсу [18].

Фактор IX

с увеличенным периодом полураспада

Традиционная схема профилактики тяжелой формы гемофилии В заключается во внутривенном введении фактора IX два раза в неделю. Структурные модификации препаратов фактора IX с использованием периода полураспада, как и фактора VIII, включают пегилирование и слияние с Fc-фрагментом или альбумином. Первый рекомбинантный фактор IX с периодом полураспада, появившийся на рынке, был слит с Fc-белком (rFIX-Fc) эфтренаког альфа, с периодом полувыведения $86,5 \pm 32,2$ ч. У пациентов, получавших 50 МЕ/кг еженедельно, достигался минимальный уровень фактора IX 1-3 МЕ/дл с быстрым снижением в первые 24-72 часа

после инфузии, за которым следовал более длительный период полувыведения [19]. Вторым одобренным FDA фактором является рекомбинантный фактор IX, связанный с альбумином (rFIX-FP) альбутрепенонког альфа, который имеет преимущество перед rFIX-Fc по фармакокинетике, заключающееся в постепенном снижении после инфузии, с периодом полувыведения 104 ч. Увеличенный период полувыведения этого препарата обусловлен его высокой молекулярной массой (выше почечного порога) и рН-зависимым взаимодействием с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), что предотвращает его внутриклеточную деградацию [20].

Стратегии лечения без замещающего фактора

Главные преимущества этого метода лечения заключаются в минимизации риска развития ингибиторов, подкожном введении и увеличении интервалов между еженедельными и/или ежемесячными применениями. Эти методы терапии направлены на усиление образования тромбина посредством различных механизмов действия или на увеличение эндогенной продукции дефицитного фактора с помощью генной терапии, как описано ниже. Терапевтические методы, усиливающие образование тромбина:

1. Биоспецифическое антитело, имитирующее функцию фактора VIII.

Эмицизумаб, одобренный FDA, представляет собой биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело, имитирующее биологическую функцию фактора VIIIa, создавая прокоагулянтный эффект посредством своего антигенсвязывающего фрагмента (Fab), соединяющего фактор IXa и субстрат свертывания FX на слое фосфолипидов, генерируя тромбин с дозозависимым эффектом и, следовательно, укорачивая АЧТВ [20,21]. Вводится подкожно, период полувыведения составляет приблизительно 4-5 недель. Разрешенная доза для лечения пациентов с ингибиторами фактора составляет 3 мг/кг еженедельно в течение первых 4 недель, а затем 1,5 мг/кг еженедельно или 3 мг/кг раз в две недели или 6 мг/кг ежемесячно. Он не имеет структурной гомологии с фактором VIII, за исключением сайтов связывания, поэтому развитие ингибиторов против этой молекулы не ожидается, и она не нейтрализуется ингибиторами фактора VIII.

В исследованиях оценивалась частота кровотечений у пациентов с гемофилией, принимающих высокоэффективные ингибиторы, и было отмечено снижение ежегодной частоты кровотечений на 87 % при еженедельном применении эмицизумаба. На основании этих исследований эмицизумаб был первоначально одобрен в 2017 году в качестве профилактического средства для предотвращения или уменьшения частоты эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией, принимающих

ингибиторы фактора VIII. Поскольку эмицизумаб в 20000 раз увеличивает ферментативное действие фактора IXa, содержащегося в ЦЦК, его применение рекомендуется, при необходимости, в низких дозах. Тромботические события, связанные с применением рекомбинантного фактора VIIa или эмицизумаба в качестве монотерапии, не зарегистрированы [22]. Впоследствии клинические исследования показали снижение ежегодной частоты кровотечений на 96-97 % по сравнению с плацебо, а также медианное значение 0. В свете этих показаний было предложено рассмотреть возможность применения эмицизумаба у пациентов без ингибиторов, с затрудненным венозным доступом, не являющихся кандидатами на установку центрального венозного катетера, нуждающихся в высоких дозах фактора VIII (с клиническим течением, аналогичным пациентам с ингибиторами) или имеющих высокий риск развития ингибиторов.

2. Вещества, изменяющие функцию природных антикоагулянтов, таких как ингибитор пути тканевого фактора, антитромбин и активированный протеин С.

Ингибитор пути тканевого фактора: при гемофилии усиление свертывания крови и образование тромбина нарушается из-за дефицита фактора VIII или IX. Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) – это сериновая протеаза, которая играет важную роль в начальном образовании тромбина, ингибируя комплекс тканевого фактора с фактором VIIa (TF-FVIIa) и протромбиназу [21,22].

Ингибитор антитромбина: Фитусиран – это интерферирующая рибонуклеиновая кислота (РНКi), которая связывается с матричной РНК (мРНК) и прерывает её выработку, что приводит к последующему снижению синтеза антитромбина (АТ) в печени. АТ является основным природным антикоагулянтом, инактивирующим тромбин и FXa. Снижение уровня АТ у пациентов, получавших различные подкожные дозы фитусирана, сопровождалось увеличением образования тромбина и уменьшением среднегодового кровотечения.

Генная терапия

Генная терапия заключается во введении последовательности определенного гена в целевую клетку. Использование вируса в качестве вектора для генетического материала называется трансдукцией, которая может осуществляться двумя способами: прямая инъекция терапевтического гена «*in vivo*» с помощью вектора, в основном связанного с аденовирусом (AAV, от Adeno-Associated Virus), и/или трансплантация клеток, в которые был введен ген «*ex vivo*», с использованием векторов типа лентивирусов (LV) [23,24].

Генная терапия гемофилии использует AAV для прямой трансдукции гена фактора свертывания

крови в гепатоциты. В некоторых клинических испытаниях удалось достичь устойчивого уровня экспрессии ФVIII и ФIX, необходимого для поддержания терапевтического эффекта. Однако у этого метода есть свои ограничения, поскольку примерно у 40 % населения имеются антитела к капсиду одного из серотипов AAV, что ограничивает трансдукцию, а также развитие клеточного иммунного ответа, характеризующегося трансаминитом и/или снижением экспрессии трансгена. Современные исследования в области генной терапии гемофилии сосредоточены на внутривенном введении AAV-вектора непосредственно в печень, при этом иммунный ответ контролируется высокими дозами стероидов. Недавние исследования у пациентов с гемофилией В предполагают потенциальное излечение этого заболевания [24].

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, в многоцентровом проспективном открытом клиническом испытании которого приняли участие наши пациенты в количестве 18 человек (14,2 %). Эйтоплазм оказался эффективным 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 [25].

Схема профилактики

Имеющиеся данные подтверждают эффективность ранней профилактики (до 36 месяцев) с точки зрения улучшения качества жизни и снижения риска повреждения суставов. В исследовании ESPRIT (Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial) использовался рекомбинантный фактор VIII в дозе 25 МЕ/кг³ в неделю, и было показано, что у пациентов, начавших профилактику в возрасте ≤ 3 лет, частота всех кровотечений и гемартроза была ниже и составляла 0,35 и 0,12 случаев на пациента в месяц соответственно, по сравнению с пациентами, начавшими профилактику после 3 лет (0,62 и 0,25). Влияние на здоровье суставов было значительным, поскольку было задокументировано, что ни у одного из пациентов, начавших раннюю профилактику, не было рентгенологических признаков артропатии по шкале Петтерссона, в отличие от 46 % пациентов, начавших профилактику после 3 лет. Даже у пациентов, получавших фактор VIII по требованию,

при раннем начале заместительной терапии у детей младше и старше 3 лет наблюдалась меньшая степень артропатии (57 % против 85 %). Задача состоит в том, чтобы выявить пациентов, которым может быть полезна профилактика низкими дозами КФСК без ущерба для здоровья суставов и качества жизни. Профилактические схемы лечения делятся на две категории: схемы с установленными дозами КФСК (высокие, средние, низкие или с чередованием доз) и схемы, адаптированные к потребностям пациента [26].

Выводы

Как было рассмотрено, гемофилия – это наследственное нарушение свертываемости крови, вызванное количественным дефицитом фактора свертывания VIII, который составляет 80 % случаев гемофилии А, или фактора IX, который соответствует оставшимся 20 %. Дефицит этих факторов приводит к неспособности генерировать тромбин и усиливать жидкую фазу свертывания крови, что влечет за собой геморрагический диатез. Клинические проявления зависят от количества дефицитного фактора в кровообращении. В тяжелых случаях основным местом кровотечения являются суставы, которые без адекватной комплексной терапии могут перерасти в хроническую гемофилическую артропатию, являющуюся основной причиной заболеваемости в этой популяции. Тип наследования – сцепленный с полом рецессивный. Распространенность и генетические изменения гемофилии схожи во всем мире, без влияния родословной или этнической принадлежности.

У пациентов без наследственного анамнеза гемофилии, с клиническим геморрагическим профилем и удлиненным АЧТВ, следует проводить коррекцию плазмы и подтверждать активность дефицитного фактора свертывания крови с помощью хромогенного или коагуляционного анализа на фактор VIII и коагуляционного анализа на фактор IX. В случаях семейного анамнеза гемофилии следует проводить целенаправленный поиск специфического фактора свертывания крови в пуповинной крови или периферической крови новорожденного.

Основным методом лечения является внутривенное введение дефицитного фактора. Это может быть по требованию (во время эпизодов кровотечения) или профилактически (регулярное введение фактора) с главной целью предотвращения спонтанного гемартроза, однако с существенным риском развития ингибиторов при тяжелой гемофилии. Таким образом гемофилия хоть и редкое нарушение свертываемости крови, но требующее от врачей знания клинических проявлений, а также диагностических и терапевтических подходов. Новые препараты, такие как рекомбинантный фактор VIII

и эмицизумаб, широко используются и могут стать препаратами первой линии. Представленный обзор литературы направлен на объективное и простое обновление и пересмотр данного заболевания, с целью описания наиболее важных аспектов.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность всем участникам исследования и всем преданным

своему делу коллегам, которые помогли успешно провести это исследование.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.