



Health status and clinical characteristics of patients with haemophilia in the Kyrgyz Republic

Nazgul Zhaparova*

Assistant

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

Erbol Sadabaev

Assistant

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

Orombek Dzhakypbaev

PhD in Medical Sciences, Associate Professor

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, Akhunbaeva Str., 92, Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Mukhamedalim Tursunbaev

PhD in Medical Sciences, Assistant

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, Akhunbaeva Str., 92, Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0002-0140-0458>

Sagynali Mamatov

Doctor of Medical Sciences, Professor

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

Timur Narbekov

Assistant

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, Akhunbaeva Str., 92, Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

Abstract. Haemophilia is an X-linked inherited bleeding disorder caused by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) in haemophilia A or factor IX (FIX) in haemophilia B. This study aimed to examine the demographic profile, health status and clinical characteristics of patients with haemophilia A and B in the Kyrgyz Republic. A total of 81 patients with haemophilia were enrolled, including 70 with haemophilia A and 11 with haemophilia B. Data collected comprised age, educational level, FVIII/FIX activity levels, the presence of anti-FVIII/FIX inhibitors, treatment regimen, viral infections and annual bleeding rate. In addition, the translated and validated version of the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-QoL-A) and the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) were used. Factor VIII inhibitors were identified in four patients, while one patient had factor IX inhibitors. No patient in the study cohort received prophylactic therapy; however, inadequate on-demand treatment was reported. With regard to viral infections, nine patients (11.1%) were found to have transfusion-transmitted

Suggested Citation:

Zhaparova N, Sadabaev E, Dzhakypbaev O, Tursunbaev M, Mamatov S, Narbekov T. Health status and clinical characteristics of patients with haemophilia in the Kyrgyz Republic. Eurasian Health J. 2025;17(4):256-270. DOI: 10.54890/1694-8882-2025-4-256

*Corresponding author



viruses. The median annual bleeding rate was 23 bleeding episodes per year (range 2-49). The mean Haem-QoL-A score was 54.26 ± 18.73 . The average total haemophilia joint health score for adult patients with haemophilia A/haemophilia B was 39.2 ± 18.7 ($p < 0.05$). There are significant problems for adult patients with haemophilia in the Kyrgyz Republic, such as insufficient treatment and the lack of prophylaxis. To solve these problems, it is necessary to develop a strategy for improving the health care system, training health care professionals and providing sustainable funding

Keywords: haemophilia; coagulation factors VIII and IX; health status; clinical characteristics

Introduction

Haemophilia is an X-linked inherited bleeding disorder caused by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) in haemophilia A or factor IX (FIX) in haemophilia B. This deficiency results from mutations in the corresponding genes encoding these coagulation factors [1]. This disorder is inherited in an X-linked recessive manner, meaning that it almost exclusively affects males, who possess only one X chromosome (inherited from their mother). If the mother is an asymptomatic carrier, there is a 50% chance that she will pass on the affected gene to her son. Females need to inherit two defective alleles (one from each parent) to develop the disease because the disorder is an X-linked recessive pattern of inheritance. Thus, clinical symptoms predominantly occur in males, while females who are carriers of the mutated gene are generally asymptomatic. However, it is worth noting that about 80% of affected females have *de novo* mutations, and in about 30% of cases with haemophilia, there is no family history [1,2].

Typical sites of severe bleeding in haemophilia patients include joints (haemarthrosis) and muscles, especially deep muscle groups like the iliopsoas muscle, calf and forearm. Recurrent joint haemorrhages can cause chronic arthropathy and, in the advanced stage, loss of joint mobility [2]. Replacement therapy involves the intravenous infusion of coagulation factor concentrates (CFCs) VIII and IX, either on demand to treat acute bleeding episodes or according to prophylactic regimens to prevent bleeding [3]. A worldwide survey of factor VIII use showed that replacement therapy has significantly reduced morbidity and mortality in individuals with haemophilia A in high-income countries [4,5]. The use of factor replacement therapy is also increasing in developing countries. However, in the Kyrgyz Republic, due to the low awareness of haemophilia and the high cost of the treatment, affected individuals do not receive adequate care. Insufficient treatment leads to severe complications such as chronic pain, joint deformity, arthropathy, disability, and even death in childhood or early adulthood [6].

Patients' income level within a country also influences the availability of treatment and the outcome. In some low- and lower-middle-income countries with inadequate health care resources, some patients with haemophilia die from bleeding without receiving any replacement therapy, and the majority of survivors have joint deformity and other sequelae [7]. Therefore, the

evaluation of clinical data is important for the recognition of problems and the initiation of early intervention. This approach may decrease the occurrence of haemophilic arthropathy, enhance the quality of life of patients and create a basis for further targeted intervention. This study aimed to investigate the demographic characteristics, health status, and clinical data of patients with haemophilia A and B in the Kyrgyz Republic.

Materials and Methods

This descriptive study was conducted among 81 patients with haemophilia registered in the National Centre for Oncology and Haematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. The severity of haemophilia according to international classification was based on activity levels of coagulation factors: mild (0.05-0.40 IU/dL), moderate (0.01-0.05 IU/dL) or severe (<0.01 IU/dL) [8]. Patients' characteristics including sex, age, education level (in the Kyrgyz national education system, there are three main levels: primary, secondary, and higher education) and marital status, clinical manifestations, family history, type of haemophilia, severity of the disease, presence of haemophilic arthropathy (chronic pain, reduction of joint mobility, muscle weakness, and loss of function), viral infections, and presence of factor VIII/factor IX inhibitors were documented. In addition, information was gathered on bleeding episodes and replacement therapy, including on-demand treatment, inadequate treatment (defined as the use of coagulation factor replacement only in cases of severe bleeding, such as intracranial or gastrointestinal haemorrhage, or when bleeding causes intolerable pain), and low-dose prophylaxis (10-15 IU/kg, once or twice weekly).

Laboratory diagnostics and analyses. Factor VIII:C and IX:C levels were measured using one-stage clotting assays (Coagpia[®] APTT-N; Sysmex Co.). Anti-factor VIII/IX inhibitors were detected and quantified using the Bethesda assay. A positive inhibitor titre was defined as >0.6 Bethesda units (BU)/mL, and titres ≥ 5 BU were considered high. Detection of blood-borne viruses. Testing for hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) and HIV antigen/antibodies was performed using ELISA. In cases of a positive anti-HIV screening result, confirmation was undertaken by referral of blood samples to the Republican AIDS Centre of the Ministry of Health of

the Kyrgyz Republic for Western blot analysis; however, no confirmed positive results were recorded among the patients.

The annual bleeding rate (ABR) was calculated retrospectively from the medical records of each patient. The outcome measure was the validated translation of the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-QoL-A) [9]. This consists of 41 items divided into 4 domains: physical health, emotions and feelings, work and studies, and treatment. Missing values were coded as 0 and not used in the calculation of the scores. In the total and domain scores, raw scores were converted into a 0 to 100 scale, with 0 representing the best and 100 the worst quality of life. Joint health status was measured using version 2.1 of the Haemophilia Joint Health Score (HJHS), a standardised tool developed by the World Federation of Haemophilia (WFH) to evaluate joint damage and functional impairment in patients with haemophilia, including chronic arthropathy. This instrument assesses pain, swelling, range of motion and muscle strength, as well as radiographic changes, and thus allows the monitoring of disease progression and effectiveness of treatment. The scale includes 6 joint-specific domains (0 to 20 each) and a global gait score (0 to 4), with a total possible score ranging from 0 to 124. The higher the HJHS score, the poorer the joint status.

Data analysis was carried out by using SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Results were expressed as frequencies and percentages for categorical variables. Continuous variables are expressed as medians (25th to 75th percentiles) or means \pm standard deviation (SD), depending on the situation. Factor consumption was compared using a paired t-test, assuming a normal distribution of the data. The level of significance was set at $p < 0.05$. The strength of association between HJHS and Haem-QoL-A scores was assessed using Pearson's correlation coefficient. Ethical approval was obtained from the Bioethics Committee of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (Protocol No. 31, 10 September 2024).

Results

A total of 81 patients participated in this study: 70 with haemophilia A (Group 1) and 11 with haemophilia B (Group 2). The socio-demographic characteristics, health status, and clinical data of the study population are shown in Table 1. Stratified analysis according to disease severity showed that 41 (58.6%) patients in Group 1 and 6 (54.5%) patients in Group 2 had severe haemophilia. Twenty (28.6%) and 4 (36.4%) patients had moderate disease severity, whereas 9 (12.8%) and 1 (10%) patients in groups 1 and 2 had mild haemophilia, respectively.

Table 1. Clinical characteristics of patients with haemophilia

Variables	Haemophilia A, n (%) 70 (86.4%)	Haemophilia B, n (%) 11 (13.6%)	P
Severity			
■ severe (<1%)	41 (58.6%)	6 (54.5%)	=0.325
■ moderate (1-5%)	20 (28.6%)	4 (36.4%)	<0.004
■ mild (>5%)	9 (12.8%)	1 (10.0%)	<0.004
Viral infection	7 (10.0%)	2 (18.2%)	<0.002
Joint arthropathy	53 (75.7%)	9 (81.8%)	=0.273
Family history			
■ present	42 (60.0%)	7 (63.6%)	=0.174
■ absent	25 (35.7%)	4 (36.4%)	=0.318
■ unknown	3 (4.3%)	0	<0.001
Inhibitor			
■ low titre	4 (5.7%)	1 (9.1%)	<0.002
■ high titre	3 (4.3%)	0	<0.002
	1 (1.4%)	1 (9.1%)	<0.001
Education			
■ primary	33 (47.1%)	2 (18.2%)	<0.002
■ secondary	27 (38.6%)	6 (54.5%)	<0.002
■ higher	10 (14.3%)	3 (27.3%)	<0.004
Married	46 (65.7%)	8 (72.7%)	=0.295
Unmarried	24 (34.3%)	3 (27.3%)	<0.004

Note: * - $p < 0.05$ indicates a statistically significant difference between groups

Source: compiled by the authors

Infection by virus was detected in 7 (10%) and 2 (18.2%; $p < 0.05$) patients in Group 1 and Group 2, respectively. Joint arthropathy was more frequent in patients with haemophilia B, although not significant. No

difference was found between the groups regarding family history and marriage status. Inhibitor form of haemophilia was detected in four patients in Group 1 (5.7%; $p < 0.05$), which was significantly higher than

in Group 2, with an inhibitor detected in one patient (9.1%). As for the educational level, in Group 1, 33 (47.1%) patients had primary education, 27 (38.6%) had secondary education, and 10 (14.3%) had higher education. In Group 2, two (18.2%) patients had primary education, six (54.6%) had secondary education, and three (27.3%) had higher education. Thus, Group 2 had significantly fewer patients with primary education and more with secondary and higher education ($p < 0.05$).

Of the total cohort, 24 patients with haemophilia A and all 11 patients with haemophilia B were tested for HBsAg, anti-HCV and anti-HIV antibodies. In Group 1, positive results for HBsAg were detected in 4.7% ($n = 1$), anti-HCV antibodies in 37.5% ($n = 9$), and no patients tested positive for anti-HIV antibodies. In Group 2 (haemophilia B), HBsAg was detected in one patient (9.1%), antiHCV antibodies in 18.2% ($n = 2$), and anti-HIV antibodies were not found in any of the patients in this group (Table 2).

Table 2. Comparison of viral detection results across age groups

Type of haemophilia/ infection	HBsAg (+) n (%)	Anti-HCV (+) n (%)	HIVAg/Ab (+) n (%)	Total
Haemophilia A, n = 24	1 (4.7%)	9 (37.5%)	0	10 (41.7%)
Haemophilia B, n = 11	1 (9.1%)	2 (18.2%)	0	3 (27.3%)
p value	<0.002	<0.002		<0.002

Note: * - $p < 0.05$ indicates a statistically significant difference between groups

Source: compiled by the authors

Bleeding and quality of life. In the study cohort, joint arthropathy was detected in 77.8% of haemophilia A and B (63 of 81) according to the joint examination. Among patients with haemophilia A, joint arthropathy was detected in 82.9% (61 of 70), and among patients with haemophilia B, in 72.7% (8 of 11). Before the introduction of specific measures, all patients with haemophilia were treated on demand, and only in cases of severe bleeding were intravenous plasma products administered. The median number of annual bleeding episodes was 23 (range 2-49). In total, 67 adult patients filled in the Haem-QoL-A questionnaire, 13 of whom were excluded from the analysis because of incomplete answers. The joints of 43 patients were scored, whereas 24 patients could not be scored because of severe arthropathy. The mean HJHS scores in the different age groups of adults (18-24, 25-34, and ≥ 35 years) were 33.27 ± 17.39 , 47.62 ± 18.15 , and 54.26 ± 18.73 , respectively. The mean HJHS score was significantly lower in the youngest group. In 40 patients, the Pearson's correlation coefficient between the HJHS score (mean 39.24 ± 19.31) and the Haem-QoL-A score (mean 54.26 ± 18.73) was calculated and found a weak positive correlation ($r = 0.262$, $p = 0.006$, < 0.05).

Discussion

It is estimated that there are more than 400 children and adults with haemophilia in Kyrgyzstan, but many of them remain unregistered and undiagnosed because of the low level of awareness about the disease and financial problems. Despite some progress in the treatment of haemophilia, the majority of patients with haemophilia still have problems with diagnosis and treatment throughout the world. Thus, the current study aimed to attract more attention from government agencies, insurance funds and social services to improve care for patients with haemophilia and their families.

In this study, severe haemophilia was found in 58% of patients, and the moderate form of the disease was found in 29.6% of patients. Unlike the study results by V. Payal *et al.* [10] and E. Berntorp *et al.* [11], a smaller proportion of patients with severe haemophilia was found. This may be due to the fact that bleeding episodes in patients with moderate and severe haemophilia occur more often and are more easily identified. The most frequent haemorrhagic manifestations in them were recurrent haemarthroses, especially in the elbows, knees, and ankles, which led to progressive joint destruction, irreversible disabling arthropathy and chronic pain [12,13].

A positive family history of haemophilia was found in 60.5% of the patients, in line with other reports that about 30% of newly diagnosed cases of haemophilia have no family history because they are the result of de novo mutations [10,11]. In terms of education, most of the patients had only a primary education (43.2%), while 40.7% had an incomplete secondary education. The educational status of patients with haemophilia was found to be similar in Bangladesh, where educational attainment is also limited by poverty and illness [14]. Therefore, in this study, only 16% of the patients were able to complete higher education. A national registry of haemophilia has been maintained in the United Kingdom since 1968, with approximately 5,000 people registered with haemophilia A. The prevalence of haemophilia B is thought to be about one-fifth that of haemophilia A [11]. In the current study, 86.4% of the patients had haemophilia A and 13.3% had haemophilia B. This is comparable to the general distribution of coagulation disorders, of which haemophilia A is the most frequent (72.3%), followed by haemophilia B (11.5%) [14]. Therefore, it is likely that haemophilia B occurs less frequently and consequently fewer patients with this condition require hospital-based treatment.

In the Kyrgyz Republic, recombinant or highly purified plasma-derived coagulation factor concentrates are not available for prophylaxis for many patients with haemophilia because they are too expensive. The mainstay of treatment for these patients in the past, and at present, is the transfusion of fresh frozen plasma (FFP) and cryoprecipitate. Both methods carry a high risk of transfusion-transmitted infections. Positive HBsAg was found in 4.7% of the patients. The low prevalence of hepatitis B among these patients could be explained by mandatory HBsAg screening of blood donors and the introduction of a national hepatitis B vaccination programme. Hepatitis C virus (HCV) infection is another major cause of mortality in patients with haemophilia [15,16]. The most important route of transmission is through the administration of pooled coagulation factor concentrates, cryoprecipitate or fresh frozen plasma [17]. In the presented study, the prevalence of HCV positivity was relatively high at 37.5%. Importantly, all the patients with viral infections were more than 18 years old, because the screening of blood from healthy donors for antibodies to the HCV virus has been part of routine screening since 1993, and so, most of the patients with a positive HCV antibody were excluded. Concerning HIV, no cases were positive in both groups; this can be explained mainly by the history of blood transfusions. It is, therefore, important to consider the prevention of viral infection and improvement in blood quality as these are directly related to the prognosis and quality of life in patients with haemophilia.

Inhibitors are a major complication of replacement therapy in haemophilia A and B. The major complication is the development of alloantibodies (inhibitors) that inactivate FVIII activity in about 30% of the patients. The management of inhibitors may involve the use of very expensive bypassing agents or immune tolerance induction that may seriously affect the quality of life of the patients and complicate the treatment [18]. In this study, not all patients with a positive inhibitor test received immunotherapy, and some of the patients may have had transient inhibitors. However, the statistical analysis showed that the percentage of inhibitors in the 70 patients with haemophilia A was only 2.9%, which is much lower than the frequency reported in literature for haemophilia A (2%-30%) [19]. Several reasons could be responsible for the low frequency of inhibitors; these include the infrequent infusion of coagulation factor, late detection of inhibitors and/or late start of factor therapy. In this study, the frequency of inhibitors in patients with haemophilia B was 9.1%. According to P. Giangrande *et al.* [20], the frequency of inhibitor development in haemophilia B is much lower than that in haemophilia A and ranges between 1% and 6%. The results in this study generally agree with this observation, and this could be due to the small number of patients with haemophilia B in the study.

The 2020 World Federation of Hemophilia (WFH) Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd edition) definitely say that prophylaxis decreases the risk of breakthrough bleeding and, hence, stress that access to additional doses for early treatment is necessary [8]. Only 10% of the world's population with haemophilia, mainly in upper-middle income countries, have some, although still not enough, access to care [21], and the remaining 15% living in high-income countries have access to state-of-the-art treatments and treatment protocols [22]. However, it is known that an estimated 75% of people with haemophilia worldwide, mostly in low- and lower-middle-income countries, have little or no access to therapy [23]. The current situation is still typical for patients with haemophilia in the Kyrgyz Republic. The development of joint arthropathy in these patients is associated mainly with on-demand treatment or the absence of prophylaxis due to financial difficulties or lack of medications. As a result, patients develop arthropathy of varying degrees, which sometimes leads to disability. Among all registered patients with haemophilia in Kyrgyzstan, it is estimated that only 15% of patients under 18 years of age and older receive prophylaxis. Prophylactic treatment in children has significantly improved. Therefore, the promotion of prophylactic therapy is important for improving joint protection and the overall quality of life in these patients.

In the current study, the mean total HJHS score was 40.1 ± 20.0 ($p < 0.05$). In the study of 29 adult patients with moderate haemophilia in 11 centres in England, Scotland and Wales, the mean total HJHS score was 10.8 ± 5.2 [24]. Their results were better than in the presented study. Also, a positive correlation was found between HJHS and Haem-QoL-A scores ($r = 0.273$, $p = 0.008 < 0.05$), which indicates that the higher the HJHS score, the lower the quality of life. Although in recent years, significant successes have been achieved, and the outcomes of treatment have improved, patients with haemophilia still suffer from joint dysfunction, acute and chronic pain, and mental health problems, which adversely affect health-related quality of life [25]. Consequently, the role of prophylactic therapy in the preservation of joints in patients with haemophilia is undeniable.

In the Kyrgyz Republic, for haemophilia patients, FVIII/FIX are procured at the rate of 13 million IU per year within the framework of the republican budget. In addition, the World Federation of Hemophilia (WFH) provides humanitarian aid at a rate of 6 million IU per year. Thus, the total amount of FVIII/FIX is 19 million IU, which is 2.8 IU per capita and is only enough for treatment for 8 to 10 months of the year without prophylaxis. For adults with haemophilia, there is no prophylaxis, since the National List of Reimbursed Medicines does not finance prophylaxis for adults; for children with haemophilia, prophylaxis has recently been introduced and may be discontinued when they reach the age of majority. In connection with the shortage of

coagulation factors in recent years, 18 (14.2%) patients underwent joint surgery and were enrolled in a multi-centre, prospective, open-label clinical study of the first modern plasma-derived FVIII of Russian production, Etoplasm. Etoplasm was effective both for prophylaxis and treatment of bleeding episodes, as well as for surgical interventions, including major ones. A good safety profile of the drug was noted; no development of inhibitors, allergic reactions, thrombotic events, or thromboembolic complications was registered [26].

Conclusions

Adult haemophilia patients in the Kyrgyz Republic have significant problems (inadequate treatment and absence of prophylaxis). These patients do not receive proper care because of insufficient awareness of the disease and inadequate health insurance programmes. This study demonstrates the significant unmet needs and challenges of

patients with haemophilia. To overcome these problems, a wide range of activities is needed, from improving the material and technical base of healthcare institutions to increasing the number of medical workers and organising systematic public funding. The increase in accessibility of affordable prophylactic products through public funding is of particular importance.

Acknowledgements

The authors express their sincere gratitude to all study participants and to the dedicated colleagues whose support made the successful completion of this study possible.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- [1] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1–e47. DOI: [10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x)
- [2] Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187–97. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
- [3] Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344:1773–9. DOI: [10.1056/NEJM200106073442307](https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307)
- [4] Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U, Heim M, Aledort LM. [Unsolved problems in haemophilia](#). *Haemophilia*. 1998;4(4):341–5.
- [5] Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U, Heim M. Towards achieving global haemophilia care – World Federation of Hemophilia programmes. *Haemophilia*. 1998;4(4):463–73. DOI: [10.1046/j.1365-2516.1998.440463.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440463.x)
- [6] Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia*. 2010;16(1):33–46. DOI: [10.1111/j.1365-2516.2009.02131.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02131.x)
- [7] 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)
- [8] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(56):1–158. DOI: [10.1111/hae.14046](https://doi.org/10.1111/hae.14046)
- [9] Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia – a single centre experience from Sweden. *Haemophilia*. 2012;18(4):527–31. DOI: [10.1111/j.1365-2516.2012.02765.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02765.x)
- [10] Payal V, Sharma P, Goyal V, Jora R, Parakh M, Payal D. Clinical profile of hemophilia patients in Jodhpur Region. *Asian J Transfus Sci*. 2016;10(1):101–4. DOI: [10.4103/0973-6247.164269](https://doi.org/10.4103/0973-6247.164269)
- [11] Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. *Haemophilia*. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:45. DOI: [10.1038/s41572-021-00278-x](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x)
- [12] Roosendaal G, Jansen NWD, Schutgens R, Lafeber FPJG. Haemophilic arthropathy: The importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia*. 2008;14(6):4–10. DOI: [10.1111/j.1365-2516.2008.01882.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01882.x)
- [13] Daffunchio C, Galatro G, Rossi M, Landro M, Andreu M, Neme D, et al. Clinical and ultrasound evaluation of patients with haemophilia on prophylaxis. *Haemophilia*. 2021;27(4):641–7. DOI: [10.1111/hae.14312](https://doi.org/10.1111/hae.14312)
- [14] Islam MN, Biswas AR, Nazneen H, Chowdhury N, Alam M, Banik J, et al. Clinical profile and demographic characteristics of moderate and severe hemophilia patients in a tertiary care hospital of Bangladesh. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):254. DOI: [10.1186/s13023-022-02413-7](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02413-7)
- [15] Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM. Men with severe hemophilia in the United States: Birth cohort analysis of a large national database. *Blood*. 2016;127(24):3073–81. DOI: [10.1182/blood-2015-10-675140](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-675140)
- [16] Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(6):1191–200. DOI: [10.1093/jac/dkn119](https://doi.org/10.1093/jac/dkn119)

- [17] Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112(7):2617–26. DOI: [10.1182/blood-2008-07-077370](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-077370)
- [18] Van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: Results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422–29. DOI: [10.1111/jth.13711](https://doi.org/10.1111/jth.13711)
- [19] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054–64. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
- [20] Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:66. DOI: [10.1186/s13023-018-0800-z](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0800-z)
- [21] Eshghi P, Mahdavi-Mazdeh M, Karimi M, Aghighi M. Haemophilia in the developing countries: the Iranian experience. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):83-89. DOI: [10.5114/aoms.2010.13512](https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13512)
- [22] Skinner MW, Nugent D, Wilton P, O'Mahony B, Dolan G, O'Hara J, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26(1):17–24. DOI: [10.1111/hae.13862](https://doi.org/10.1111/hae.13862)
- [23] Jones P, Robillard L. The World Federation of Hemophilia: 40 years of improving haemophilia care worldwide. *Haemophilia*. 2003;9(6):663–9. DOI: [10.1046/j.1351-8216.2003.00831.x](https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2003.00831.x)
- [24] Wilkins RA, Siddle HJ, Chapman GJ, Horn E, Walwyn R, Redmond AC. The impact of ankle haemarthropathy in patients with moderate haemophilia. *Haemophilia*. 2023;29(2):600–7. DOI: [10.1111/hae.14720](https://doi.org/10.1111/hae.14720)
- [25] O'Hara S, Castro FA, Black J, Chaplin S, Ruiz L, Hampton RJ, et al. Disease burden and remaining unmet need in patients with haemophilia A treated with primary prophylaxis. *Haemophilia*. 2021;27(1):113–9. DOI: [10.1111/hae.14171](https://doi.org/10.1111/hae.14171)
- [26] Zorenko VY, Makhmudova AD, Schiller EE, Polyanskaya TY, Berger IV, Juraeva 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 Transfusiol*. 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)

Кыргыз Республикасында гемофилия менен ооруган бейтаптардын ден соолук абалы жана клиникалык маалыматтары

Назгуль Жапарова

Ассистент

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

Эрбол Садабаев

Ассистент

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

Оромнбек Джакыпбаев

Медициналык илимдердин кандидаты, доцент

Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы И.К. Ахунбаева атымен
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Мухамедалим Турсунбаев

Медициналык илимдердин кандидаты, ассистент

Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы И.К. Ахунбаева атымен
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-0140-0458>

Сагынали Маматов

Медициналык илимдердин доктору, профессор

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

Тимур Нарбеков

Ассистент

Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы И.К. Ахунбаева атымен
720020, Ахунбаев көч., 92, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

Аннотация. Гемофилия – бул А гемофилиясында VIII кан уюу факторунун (FVIII) же В гемофилиясында IX факторунун (FIX) жетишсиздигинен келип чыккан X менен байланышкан тубаса кан агуу оорусу. Максаты: Кыргыз Республикасында А жана В гемофилиясы менен ооругандардын демографиялык мүнөздөмөлөрүн, ден соолугунун абалын жана клиникалык маалыматтарын изилдөө. Изилдөөгө гемофилия менен ооруган 81 бейтап катышты, анын ичинде А гемофилиясы менен ооруган 70 бейтап жана В гемофилиясы менен ооруган 11 бейтап бар. Чогултулган маалыматтарга жаш курагы, билими, VIII/IX факторуна жана VIII/IX факторуна каршы ингибиторлордун активдүүлүгүнүн деңгээли, дарылоо режими, вирустук инфекциялар жана жылдык кан агуу жыштыгы кирди. Мындан тышкары, Гемофилия боюнча жашоо сапаты жөнүндө маалымдуулук боюнча анкетанын (Haem-QoL-A) жана Гемофилиянын муун ден соолугунун шкаласы (HHS) которулган жана текшерилген версиясы колдонулган. Жалпысынан 4 бейтапта VIII факторунун ингибиторлору, ал эми 1 бейтапта IX факторунун ингибиторлору бар экени аныкталган. Изилдөөдөгү бейтаптар профилактикалык дарылоону алышкан эмес, бирок талап боюнча жетиштүү дарылоо болгон эмес. Вирустук инфекцияларга келсек, 9 бейтапта (11,1 %) кан куюу менен байланышкан вирустар аныкталган. Жылдык орточо кан агуу жыштыгы жылына 23 кан агуу окуясын түзгөн (диапазону: 2-49). Haem-QoL-A орточо баллы $54,26 \pm 18,73$ түзгөн. А же В гемофилиясы (HA/HB) менен ооруган чоңдор үчүн гемофилиянын муун ден соолугунун шкаласы (HHS) боюнча орточо жалпы балл $39,2 \pm 18,7$ түзгөн ($p < 0,05$). Кыргыз Республикасында гемофилия менен ооруган чоңдор үчүн олуттуу кыйынчылыктар, анын ичинде дарылоонун жетишсиздиги жана профилактиканын жоктугу бар. Бул маселелерди чечүү саламаттыкты сактоо инфраструктурасын жакшыртууну, саламаттыкты сактоо кызматкерлерин кеңейтүүнү жана туруктуу каржылоону камсыз кылууну камтыган комплекстүү мамилени талап кылат.

Негизги сөздөр: гемофилия; VIII жана IX кан уюу факторлору; ден соолуктун абалы; клиникалык мүнөздөмөлөр



Состояние здоровья и клинические данные пациентов с гемофилией в Кыргызской Республике

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>

Оромнбек Джакыпбаев

Кандидат медицинских наук, доцент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Мухамедалим Турсунбаев

Кандидат медицинских наук, ассистент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0002-0140-0458>

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>

Тимур Нарбеков

Ассистент

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, ул. Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

Аннотация. Гемофилия – это X-сцепленное врожденное нарушение свертываемости крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания VIII (FVIII) при гемофилии А или фактора IX (FIX) при гемофилии В. Целью исследования было изучить демографические характеристики, состояние здоровья и клинические данные пациентов с гемофилией А и В в Кыргызской Республике. Всего в исследовании приняли участие 81 пациент с гемофилией, из них 70 пациентов с гемофилией А и 11 – с гемофилией В. Собранные данные включали возраст, образование, уровни активности фактора VIII/IX и ингибиторов анти-фактора VIII/IX, схему лечения, вирусные инфекции и годовую частоту кровотечений. Кроме того, были использованы переведенная и валидированная версия опросника качества жизни взрослых с гемофилией (Haem-QoL-A), шкала оценки состояния суставов при гемофилии (HJHS). Всего у 4 пациентов были выявлены ингибиторы фактора VIII, а у одного пациента – ингибиторы фактора IX. Пациенты

Suggested Citation:

Zhaparova N, Sadabaev E, Dzjakypbaev O, Tursunbaev M, Mamatov S, Narbekov T. Health status and clinical characteristics of patients with haemophilia in the Kyrgyz Republic. Eurasian Health J. 2025;17(4):256-270. DOI: 10.54890/1694-8882-2025-4-256

*Corresponding author



исследования не получали профилактику лечения, но при этом неадекватное лечение по требованию присутствовало. Что касается вирусных инфекций, у 9 пациентов (11,1 %) были обнаружены вирусы, связанные с переливанием крови. Медианная годовая частота кровотечений составила 23 случаев кровотечений в год (диапазон: 2-49). Средний балл по шкале Наем-QoL-A составил $54,26 \pm 18,73$. Средний общий балл по шкале оценки здоровья суставов при гемофилии (HJHS) для взрослых с гемофилией А или В (НА/НВ) – $39,2 \pm 18,7$ ($p < 0,05$). Взрослые пациенты с гемофилией в Кыргызской Республике сталкиваются со значительными проблемами, включая недостаточное лечение и отсутствие профилактики. Решение этих проблем требует комплексного подхода, включающего улучшение инфраструктуры здравоохранения, расширение штата медицинских работников и обеспечение устойчивого финансирования

Ключевые слова: гемофилия; факторы свертывания VIII и IX; состояние здоровья; клиническая характеристика

Введение

Гемофилия – это X-сцепленное врожденное нарушение свертываемости крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания VIII (FVIII) при гемофилии А или фактора IX (FIX) при гемофилии В. Этот дефицит возникает из-за мутаций в соответствующих генах факторов свертывания крови [1]. Наследование гемофилии происходит по X-сцепленному рецессивному типу, поражающему мужчин, которые получают от матери одну X-хромосому. Эта генетическая передача дает мужчинам 50 % вероятность наследования заболевания, если мать является бессимптомным носителем. Женщины, с другой стороны, должны унаследовать дефектные аллели от обоих родителей, чтобы проявиться заболевание, из-за X-сцепленного рецессивного типа наследования. Следовательно, у мужчин проявляются клинические симптомы заболевания, тогда как женщины-носительницы мутированного гена, как правило, остаются бессимптомными. Важно отметить, что примерно у 80 % пораженных женщин имеется мутация *de novo*, а в 30 % случаев гемофилии отсутствует семейный анамнез заболевания [1,2]

К распространенным местам сильных кровотечений у пациентов с гемофилией относятся суставы (гемартроз), мышцы (особенно глубокие отделы, такие как подвздошно-поясничная мышца, голень и предплечье), а также рецидивирующие суставные кровоизлияния, которые могут привести к хронической артропатии и даже потере подвижности суставов [2]. Заместительная терапия включает внутривенное введение концентратов фактора свертывания крови (КФС) VIII и IX, либо эпизодически для лечения острых кровотечений, либо в соответствии с профилактическими схемами для предотвращения эпизодов кровотечений [3]. Глобальное исследование использования фактора VIII показало, что заместительная терапия значительно улучшила показатели заболеваемости и смертности среди людей с гемофилией А в странах с высоким уровнем дохода [4,5]. Использование заместительной терапии факторами также возросло в развивающихся странах. Однако для пациентов

Кыргызской Республики, ограниченная доступность информации о гемофилии и высокая стоимость лечения приводят к неадекватному уходу. Это неадекватное лечение приводит к серьезным последствиям, включая хроническую боль, деформации суставов, артропатию, инвалидность и даже смерть в детском или раннем взрослом возрасте [6].

Уровень дохода пациентов в стране играет значительную роль в определении их доступа к лечению и общего прогноза. В странах с низким и средне низким уровнем дохода и ограниченными ресурсами здравоохранения некоторые пациенты с гемофилией умирают от кровотечений, не получая никакой заместительной терапии, в то время как выжившие часто сталкиваются с деформациями суставов и другими нарушениями здоровья [7]. Поэтому анализ клинических данных имеет важное значение для выявления проблем и внедрения ранних мер вмешательства. Такой подход может помочь снизить частоту возникновения артропатии суставов, улучшить качество жизни пациентов и заложить основу для будущих целенаправленных вмешательств. Целью исследования было изучить демографические характеристики, состояние здоровья и клинические данные пациентов с гемофилией А и В в Кыргызской Республике.

Материалы и методы

В данном описательном исследовании приняли участие 81 пациент с гемофилией, состоящих на учете в Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Согласно международному определению, тяжесть гемофилии классифицируется на основе уровня активности факторов свертывания крови: легкая (0,05-0,40 МЕ/дл), умеренная (0,01-0,05 МЕ/дл) или тяжелая (<0,01 МЕ/дл) [8]. В этом исследовании были собраны различные характеристики пациентов, включая пол, возраст, образование (система образования страны включает начальное, среднее и высшее образование) и семейное положение. Также были зарегистрированы клинические симптомы, семейный анамнез, тип

гемофилии, тяжесть заболевания, наличие гемофилической артропатии (включая хроническую боль, снижение амплитуды движений в суставах, потерю силы и функциональную недееспособность), вирусные инфекции и наличие ингибиторов фактора VIII/фактора IX. Кроме того, была собрана информация о случаях кровотечений и заместительной терапии, таких как лечение по требованию, недостаточное лечение (когда заместительная терапия факторами свертывания крови используется только при тяжелых эпизодах кровотечения, таких как внутричерепное или желудочно-кишечное кровотечение, или, когда кровотечение вызывает невыносимую боль), и профилактика в низких дозах (10-15 МЕ/кг, 1-2 раза в неделю).

Лабораторная диагностика и анализы. Уровни фактора VIII:С и IX:С измеряли с помощью одностадийных коагуляционных анализов (Coagria® АРТТ-Н; Sysmex Co.). Анти-фактор VIII/IX ингибиторы выявляли и количественно определяли с помощью анализа Бетесда. Положительный титр ингибитора определяли как >0,6 единиц Бетесда (BU)/мл, при этом титр ≥ 5 BU считался высоким. Выявление вирусов, передающихся через кровь. Тесты на HBsAg (поверхностный антиген гепатита В), антитела к гепатиту С (HCV) и антитела/антиген ВИЧ проводились с использованием ИФА. В случаях положительного результата теста на анти-ВИЧ подтверждение получали путем отправки образца крови в Республиканский центр СПИД Министерства здравоохранения Кыргызской Республики для проведения вестерн-блоттинга (ВБ), но такие результаты отсутствовали у пациентов.

Годовая частота кровотечений (ГЧК) регистрировалась на основе данных медицинской истории пациентов. Использовалась переведенная и валидированная версия опросника качества жизни взрослых с гемофилией (Haem-QoL-A) [9]. Этот опросник состоит из 41 пункта, охватывающих четыре области: физическое здоровье, эмоции и чувства, работа и учеба, а также лечение. Отсутствующие данные были отмечены как 0 и исключены из процесса подсчета баллов. Как для анализа общего балла, так и для анализа каждой области Haem-QoL-A, баллы по шкале были преобразованы в шкалу от 0 до 100, где 0 представляет наилучшее качество жизни, а 100 – наихудшее. Состояние суставов оценивалось с использованием шкалы Hemophilia

Joint Health Score (HJHS) в версии 2.1, которая является стандартизированным инструментом, разработанным Всемирной федерацией гемофилии (WFH) для количественной оценки повреждений суставов и функциональных ограничений у пациентов с гемофилией, включая хронические артропатии, и включает оценку боли, отека, диапазона движений и мышечной силы, а также рентгенологические изменения, позволяя мониторить прогрессирование болезни и эффективность лечения. Шкала включает шесть отдельных показателей состояния суставов (от 0 до 20) и общий показатель походки (от 0 до 4), что в сумме дает общий балл (0-124). Более высокий балл HJHS указывает на худшее состояние суставов.

Анализ данных проводился с использованием статистического программного обеспечения SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Описательная статистика представлена в виде частот и процентов для категориальных переменных. Непрерывные данные представлены в виде медиан с диапазонами (25-й-75-й процентиля) или средних значений со стандартными отклонениями (SD). Потребление факторов анализировалось с помощью парных t-тестов при условии подтверждения нормальности распределения. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$. Для оценки силы взаимосвязи между показателем HJHS и показателем Haem-QoL-A использовался коэффициент корреляции Пирсона. Разрешение на проведение исследования было получено от Комитета по Биоэтике Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (КГМА им. И. К. Ахунбаева) (протокол 31 от 10 сентября 2024 года).

Результаты

В исследовании приняли участие 81 человек, из них с гемофилией А – 70 чел. (первая группа), и с гемофилией В – 11 больных (вторая группа). Социально-демографические характеристики, состояние здоровья и клинические данные пациентов исследования представлены в Таблице 1. Как видно из Таблицы 1, разделение пациентов по степени тяжести по группам показало, что тяжелая степень заболевания была верифицирована у 41 (58,6 %) пациента в первой группе и 6 (54,5 %) – во второй группе, умеренная – у 20 (28,6 %) и 4 (36,4 %) и легкая – у 9 (12,8 %) и 1 (10 %) пациента, соответственно.

Таблица 1. Клинические данные пациентов с гемофилией

Переменные	Гемофилия А, n (%) 70 (86,4 %)	Гемофилия В, n (%) 11 (13,6 %)	P
Степень тяжести			
■ тяжелая (< 1 %)	41 (58,6 %)	6 (54,5 %)	=0,325
■ умеренная (1-5 %)	20 (28,6 %)	4 (36,4 %)	<0,004
■ легкая степень (> 5 %)	9 (12,8 %)	1 (10,0 %)	<0,004
Вирусная инфекция	7 (10,0 %)	2 (18,2 %)	<0,002

Таблица 1. Продолжение

Переменные	Гемофилия А, n (%) 70 (86,4 %)	Гемофилия В, n (%) 11 (13,6 %)	P
Артропатия суставов	53 (75,7 %)	9 (81,8 %)	=0,273
Семейный анамнез			
■ есть	42 (60,0 %)	7 (63,6 %)	=0,174
■ нет	25 (35,7 %)	4 (36,4 %)	=0,318
■ неизвестно	3 (4,3 %)	0	<0,001
Ингибитор	4 (5,7 %)	1 (9,1 %)	<0,002
■ низкий титр	3 (4,3 %)	0	<0,002
■ высокий титр	1 (1,4 %)	1 (9,1 %)	<0,001
Образование			
■ начальное	33 (47,1 %)	2 (18,2 %)	<0,002
■ среднее	27 (38,6 %)	6 (54,5 %)	<0,002
■ высшее	10 (14,3 %)	3 (27,3 %)	<0,004
Женатый	46 (65,7 %)	8 (72,7 %)	=0,295
Не женатый	24 (34,3 %)	3 (27,3 %)	<0,004

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверно при сравнении между группами

Источник: разработано авторами

Вирусная инфекция наблюдалась в первой группе у 7 (10 %), а во второй группе – у 2 (18,2 %; $p < 0,05$) больных исследования. Чуть больше в группе пациентов с гемофилией В отмечалась артропатия суставов, но различие не имело статистической значимости. По наличию или отсутствию семейного анамнеза, включая проживание в браке, значения в группах исследования не отличались между собой. Ингибиторная форма гемофилии в первой группе пациентов была выявлена у 4 (5,7 %; $p < 0,05$), что достоверно была выше при сравнении со второй группой, где ингибитор был выявлен только у 1 (9,1 %) пациента. Касательно образования, в первой группе пациентов, начальное образование имели 33 (47,1 %) чел., среднее – 27 (38,6 %) и высшее – 10 (14,3 %) пациентов, тогда как во второй группе начальное образование получили

2 (18,2 %) чел., среднее – 6 (54,6 %) и высшее – 3 (27,3 %) пациентов. То есть в данной группе достоверно меньше пациентов с начальным, и соответственно больше пациентов со средним и высшим образованием ($p < 0,05$).

Из общего числа пациентов, 24 пациента с гемофилией А и 11 – с гемофилией В были обследованы на наличие HBsAg, антител к HCV и антител к ВИЧ – инфекции. Процент пациентов в первой группе с гемофилией А, у которых были обнаружены положительные результаты на HBsAg составил 4,7 % ($n = 1$), антитела к HCV – 37,5 % ($n = 9$) и антитела к ВИЧ – не были выявлены ни у одного пациента. Во второй группе пациентов с гемофилией В, HBsAg был выявлен у 1 (9,1 %), антитела к HCV – у 18,2 % ($n = 2$), а антитела к ВИЧ отсутствовали у всех больных этой группы (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнение результатов выявления вируса в разных возрастных группах

Типы гемофилии / инфекции	HBsAg (+) n (%)	Anti-HCV (+) n (%)	HIVAg/Ab (+) n (%)	Всего
Гемофилия А, n = 24	1 (4,7 %)	9 (37,5 %)	0	10 (41,7 %)
Гемофилия В, n = 11	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	0	3 (27,3 %)
Значение P	< 0,002	< 0,002		< 0,002

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверно при сравнении между группами

Источник: разработано авторами

Кровотечение и качество жизни. В исследовании у 77,8 % (у 63 из 81) пациентов с гемофилией А и В была выявлена артропатия суставов, что было подтверждено обследованием суставов. Из них, у пациентов с гемофилией А артропатия отмечалась у 82,9 % (у 61 из 70), а у больных с гемофилией В – у 72,7 % (у 8 из 11). До внедрения целевых мер все пациенты с гемофилией получали лечение по требованию, или получали только внутривенное

введение препаратов плазмы в случаях сильного кровотечения. Медианная годовая частота кровотечений составляла 23 случаев кровотечений в год (диапазон: 2-49). В общей сложности 67 взрослых пациентов приняли участие в опросе Haem-QoL-A, из которых 13 были исключены из-за неполных ответов; состояние суставов оценивалось у 43 пациентов, а оставшиеся 24 не могли быть оценены из-за тяжелых деформаций суставов. Средние

баллы HJHS у взрослых разных возрастных групп (18-24, 25-34 и 35 лет и выше) составили $33,27 \pm 17,39$, $47,62 \pm 18,15$ и $54,26 \pm 18,73$ соответственно, в то время как средний балл HJHS был значительно ниже в молодой популяции. У 40 пациентов для оценки силы связи между баллом HJHS ($39,24 \pm 19,31$) и баллом Naem-QoL-A ($54,26 \pm 18,73$) был использован коэффициент корреляции Пирсона, который выявил слабую положительную взаимосвязь ($r = 0,262$, $p = 0,006$, $< 0,05$).

Обсуждение

В Кыргызстане, по экспертным оценкам, насчитывается более 400 человек детей и взрослых, страдающих гемофилией. Важно отметить, что многие пациенты остаются незарегистрированными и не диагностированными, что в основном объясняется ограниченной осведомленностью о гемофилии и экономическими ограничениями. Несмотря на определенные достижения в лечении гемофилии, большинство пациентов по-прежнему сталкиваются с трудностями в диагностике и лечении, так и во всем мире. Поэтому исследование направлено на то, чтобы призвать к большей поддержке со стороны государственных организаций, систем медицинского страхования и социальных работников для оказания помощи пациентам с гемофилией и их семьям.

В этом исследовании у 58 % пациентов была гемофилия тяжелой степени, а у 29,6 % – средняя форма заболевания. В отличие от результатов исследований V. Payal *et al.* [10] и E. Berntorp *et al.* [11], в этой когорте наблюдалась меньшая доля пациентов с тяжелой формой заболевания. Это расхождение может быть связано с тем, что кровотечения чаще встречаются и легче обнаруживаются у пациентов с гемофилией средней и тяжелой степени. Наиболее частыми геморрагическими проявлениями у этих пациентов были рецидивирующие гемартрозы, особенно в локтях, коленях и лодыжках, которые приводили к прогрессирующему разрушению суставов, необратимой инвалидизирующей артропатии и хронической боли [12,13].

Было обнаружено, что у 60,5 % пациентов имелась семейная история гемофилии, что согласуется с другими исследованиями, сообщающими, что примерно у 30 % лиц с впервые диагностированной гемофилией отсутствует семейная история, часто из-за мутаций *de novo* [10,11]. Что касается образования, большинство участников имели начальное образование (43,2 %), за ними следуют 40,7 % с образованием на уровне неполной средней школы. Аналогичные результаты были получены в Бангладеш, где уровень образования у пациентов с гемофилией также был ограничен из-за бедности и болезней [14]. В результате лишь немногие пациенты (16 %) в исследовании смогли получить высшее образование. В Великобритании с 1968 года ведется

национальный регистр пациентов с гемофилией, в котором зарегистрировано около 5000 человек с гемофилией А. Распространенность гемофилии В составляет примерно одну пятую от распространенности гемофилии А [11]. В исследовании было обнаружено, что у 86,4 % пациентов была гемофилия А, а у 13,3 % – гемофилия В. Это согласуется с общей распространенностью нарушений свертываемости крови, где наиболее распространенной является гемофилия А (72,3 %), за которой следует гемофилия В (11,5 %) [14]. Это позволяет предположить, что гемофилия В может встречаться реже, что потенциально может привести к уменьшению числа пациентов, обращающихся за медицинской помощью в стационар.

В Кыргызской Республике рекомбинантные или высокоочищенные концентраты факторов свертывания крови, полученные из плазмы, недоступны для профилактики у значительного числа пациентов с гемофилией из-за их высокой стоимости. Исторически основными методами лечения таких пациентов были и остаются переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата. Однако эти методы сопряжены с высоким риском инфекций, передающихся при переливании крови. Это исследование выявило 4,7 % положительных результатов на HBsAg. Относительно низкая распространенность вирусного гепатита В у пациентов может быть связана с обязательным скринингом на HBsAg для доноров крови и введением программы вакцинации против гепатита В. Инфекция гепатита С (ВГС) является еще одной основной причиной смертности среди пациентов с гемофилией [15,16]. Вирус передается преимущественно через введение объединенных концентратов факторов свертывания крови, криопреципитатов или свежезамороженной плазмы [17]. Уровень инфицирования ВГС, выявленный у больных, был довольно высоким и составил 37,5 %. Примечательно, что все инфицированные пациенты были старше 18 лет, что можно объяснить тем, что с 1993 года тестирование на антитела к ВГС включено в рутинный скрининг крови здоровых доноров, что привело к исключению большинства лиц с положительным результатом на антитела к вирусу гепатита С. Что касается исследования крови на ВИЧ-инфекцию, у пациентов в обеих группах положительный результат отсутствовал у всех пациентов. Вероятно, это связано в первую очередь с предшествующими небезопасными переливаниями крови. Поэтому крайне важно сосредоточиться на профилактике вирусных инфекций и улучшении качества крови, поскольку эти факторы напрямую влияют на прогноз и качество жизни пациентов с гемофилией.

Ингибиторы являются серьезным осложнением заместительной терапии у пациентов с гемофилией А и В. Примерно у 30 % пациентов

основным осложнением является развитие аллоантител (ингибиторов), которые инактивируют активность фактора VIII. Это может потребовать применения чрезвычайно дорогостоящих обходных препаратов или индукции иммунологической толерантности, что может существенно повлиять на качество жизни пациентов и осложнить их лечение [18]. В исследовании не все пациенты с положительным результатом на ингибиторы получали иммунотерапию, и возможно, что у некоторых пациентов могли быть транзиторные ингибиторы. Согласно статистическому анализу, частота ингибиторов среди 70 пациентов с гемофилией А составила всего 2,9 %, что значительно ниже, чем частота, сообщаемая в литературе для гемофилии А (20-30 %) [19]. Несколько факторов могут объяснить эту более низкую частоту, включая редкое введение факторов свертывания крови, задержку в выявлении ингибиторов или преклонный возраст, в котором было начато введение факторов свертывания крови. Кроме того, распространенность ингибиторов у пациентов с гемофилией В составила в этом исследовании 9,1 %. По данным исследования P.L.F. Giangrande *et al.* [20] частота развития ингибиторов у пациентов с гемофилией В значительно ниже, чем у пациентов с гемофилией А, и обычно составляет от 1 до 6 %. Результаты исследования почти согласуются с этими данными, возможно, из-за ограниченного числа пациентов с гемофилией В, включенных в исследование.

В руководстве Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) по ведению гемофилии 2020 года (3-е издание) четко указано, что профилактика снижает риск прорывных кровотечений, и, следовательно, существует необходимость в доступе к дополнительным дозам для своевременного лечения [8]. Приблизительно 10 % людей с гемофилией, в основном в странах с уровнем дохода выше среднего, имеют некоторый, хотя и недостаточный, доступ к терапии [21], в то время как оставшиеся 15 % в странах с высоким уровнем дохода имеют полный доступ к передовым методам лечения и схемам терапии [22]. Однако только приблизительно 75 % людей с гемофилией во всем мире, в основном в странах с низким уровнем дохода и странах с уровнем дохода ниже среднего, не имеют или имеют ограниченный доступ к терапии [23]. Данная ситуация остается характерной для пациентов с гемофилией в Кыргызстане. Развитие артропатии суставов у пациентов с гемофилией в основном связано с недостаточной терапией по требованию или без профилактики, что часто обусловлено экономическими ограничениями или ограниченной доступностью лекарств. В результате такой ситуации, у этих пациентов развивается артропатия различной степени тяжести, в некоторых случаях приводящая к инвалидности. В Кыргызстане среди всех

зарегистрированных пациентов с гемофилией, по оценкам, только 15 % лиц в возрасте до 18 лет и старше получали профилактику. Профилактика у детей значительно улучшилась. Следовательно, продвижение профилактического лечения имеет важное значение для усиления защиты суставов и улучшения общего качества жизни этих пациентов.

В этом исследовании средний общий балл HJHS составил $40,1 \pm 20,0$ ($p < 0,05$). В исследовании, проведенном среди 29 взрослых участников с умеренной гемофилией из 11 центров в Англии, Шотландии и Уэльса, средний общий балл составил $10,8 \pm 5,2$ [24]. Их результаты более благоприятны, чем те, которые наблюдались в этом исследовании. Кроме того, было обнаружено положительную корреляцию ($r = 0,273$, $p = 0,008 < 0,05$) между баллами HJHS и Haem-QoL-A у пациентов, что указывает на то, что более высокие баллы HJHS связаны с более низким качеством жизни. Хотя недавние достижения привели к существенному улучшению результатов лечения пациентов, пациенты с гемофилией продолжают испытывать нарушения функций суставов, острую и хроническую боль, а также плохое психическое здоровье, что должно негативно влиять на качество жизни, связанное со здоровьем [25]. Поэтому профилактическое лечение играет решающую роль в защите суставов пациентов с гемофилией.

Касательно обеспечения пациентов с гемофилией КФС VIII и IX в Кыргызской Республике, по линии бюджета закупается в общем объеме 13 млн. МЕ в год, а по линии гуманитарной помощи, оказываемой Всемирной Федерацией Гемофилии (ВФГ) – 6 млн. МЕ в год. Данный общий объем лекарственных средств 19 млн. МЕ соответствует 2,8 МЕ на душу населения и покрывает потребность в лечении пациентам, всего лишь на три квартала в год, то есть примерно на 8-10 месяцев, не говоря о профилактике лечения. Профилактика недоступна для взрослых пациентов, поскольку Национальный перечень возмещаемых лекарственных средств не предусматривает финансовой помощи для профилактики у взрослых, хотя дети с гемофилией начали получать профилактическое лечение, но по достижению 18 лет данная профилактика может прекратиться. В последние годы из-за недостатка факторов свертывания крови, но для проведения оперативных вмешательств на суставах, пациенты в количестве 18 (14,2 %) чел. приняли участие в многоцентровом проспективном открытом клиническом исследовании первого современного препарата плазматического фактора свертывания крови VIII, разработанный в Российской Федерации – «Эйтоплазм». 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 [26].

Выводы

Взрослые пациенты с гемофилией в Кыргызской Республике сталкиваются со значительными проблемами, включая недостаточное лечение и отсутствие профилактики. Пациенты не получают адекватной помощи из-за таких факторов, как ограниченная осведомленность о заболевании и неадекватные программы медицинского страхования. Это исследование подчеркивает критически важные неудовлетворенные потребности и проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с гемофилией. Решение этих проблем требует комплексного подхода, включающего улучшение инфраструктуры

здравоохранения, расширение штата медицинских работников и обеспечение устойчивого финансирования. Крайне важно увеличить доступность недорогих профилактических препаратов за счет государственного финансирования.

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.