



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



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

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 поразились 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 VIIa 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 atraumaticный 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 (КФСК), 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 КФСК 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 КФСК 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 КФСК 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 КФСК 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.