ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК 616.151.514

На правах рукописи



МУХТОРЗОДА АСРОР НАМАК

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОФИЛИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.21. Гематология и переливание крови

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Мустафакулова Н.И.

Душанбе - 2026

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений…… 4
Введение…… 6
Общая характеристика исследования……. 10
Глава 1. Обзор литературы……... 16
1.1. Историческая справка, определение, классификация и генетические основы гемофилии…… 16
1.2. Эпидемиология гемофилии в мире, странах СНГ, Центральной Азии и Республике Таджикистан…… 23
1.3. Клинические особенности и осложнения гемофилии (с учётом данных по Республике Таджикистан)…… 30
1.4. Диагностика, лечение и организация помощи больным гемофилией (с учётом ситуации в Республике Таджикистан)……. 39
Глава 2. Материал и методы исследования…… 52
2.1. Общая характеристика клинического материала исследования… 52
2.2. Методы исследования……. 60
Глава 3. Эпидемиологические, региональные, клинико-лабораторные и инструментальные особенности гемофилии и её осложнения в Республике Таджикистан…….. 71
3.1. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространённости основных форм гемофилии в различных регионах Республики Таджикистан за период 2014-2024 гг…….. 71
3.2. Анализ региональных особенностей и факторы, обусловливающие различные формы гемофилии в Республике Таджикистан…… 75
3.3. Факторы риска развития гемартроза при гемофилии……. 79
3.4. Клинико-рентгенологическая оценка состояния суставов у пациентов с гемофилией в зависимости от формы, тяжести течения и возрастного аспекта гемофилии……... 80
3.5. Ультрасонографические проявления поражений суставов у пациентов с гемофилией в зависимости от тяжести течения заболевания……. 95
3.6. Частота и характер осложнений гемофилии у пациентов в условиях летнего сезона…… 99
3.7. Состояние показателей периферической крови у пациентов с гемофилией…….. 104
3.8. Состояние гемостаза в зависимости от тяжести течения, основных форм гемофилии…….. 107
3.9. Индивидуальные особенности метаболизма у пациентов с 111

гемофилией……..
3.10. Состояние электролитного обмена и минеральной плотности у пациентов с гемофилией в зависимости от её формы…….. 113
3.11. Особенности клинического течения и состояния системы гемостаза у женщин с гемофилией…….. 118
3.12. Анализ этиологических факторов и клинико-лабораторных показателей у пациентов с приобретённой формой гемофилии…….. 127
Глава 4. Особенности течения гемофилии на фоне мультикоморбидной и мультиморбидной патологии…… 131
4.1. Состояние мультикоморбидного и мультиморбидного статуса у пациентов с гемофилией в зависимости от формы заболевания…….. 131
4.2. Клинико-гематологические и эхографические особенности гемофилической нефропатии……... 139
4.3. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с гемофилией….. 143
4.4. Состояние показателей качества жизни пациентов с гемофилией 147
Глава 5. Обзор результатов исследования……. 149
Выводы…… 167
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования…… 169
Список литературы…… 170
Публикации по теме диссертации…… 190

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРК – время рекальцификации

ВСК – время свёртывания крови

ВФГ (WFH) – Всемирная федерация гемофилии

ВЧК – внутричерепные кровоизлияния

ГБАО – Горно-Бадахшанская автономная область

ГФ – гемофилия

ГОУ – Государственное образовательное учреждение

ГУ – Государственное учреждение

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИИТ – индукция иммунной толерантности

КГ – контрольная группа

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМЦ РТ – Национальный медицинский центр Республики Таджикистан

НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр

ОЗ – общее состояние здоровья (шкала SF-36)

ПЗ – психическое здоровье (шкала SF-36)

ПИ – протромбиновый индекс

РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (шкала SF-36)

РФЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

(шкала SF-36)

РФ – Российская Федерация

РРП – Районы республиканского подчинения

РТ – Республика Таджикистан

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СФ – социальное функционирование (шкала SF-36)

ТПГ – толерантность плазмы к гепарину

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФ – физическое функционирование (шкала SF-36)

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

AAV – adeno-associated virus (аденоассоциированный вирусный вектор)

EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions (опросник оценки качества жизни)

F VIII – ген фактора свёртывания крови VIII

F IX – ген фактора свёртывания крови IX

HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale (шкала депрессии Гамильтона)

HEAD-US – Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (ультразвуковой протокол раннего выявления гемофилической артропатии)

HJHS – Hemophilia Joint Health Score (шкала оценки состояния суставов при гемофилии)

IPSG – International Prophylaxis Study Group (МРТ-шкала оценки гемофилической артропатии)

ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международное общество по тромбозу и гемостазу)

STAI – State-Trait Anxiety Inventory (шкала тревожности Спилбергера)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Гемофилия относится к наиболее социально значимым наследственным коагулопатиям: «гемофилия (haemophilia; греч. haima - кровь + philia - склонность) - наследственное заболевание, преимущественно лиц мужского пола, в основе которого лежит нарушение первой фазы свертывания крови, обусловленное дефицитом F VIII или F IX и проявляющееся частыми, длительными кровотечениями и гемартрозами» [57, с. 9]. По природе заболевания, «поскольку гены F VIII и F IX расположены на Х-хромосоме, а патологические факторы являются рецессивным признаком, то и гемофилия А, и гемофилия В - рецессивные заболевания, сцепленные с полом» [57, с. 18]. Клинически «клиническая картина гемофилии характеризуется гематомным типом кровоточивости с преобладанием кровоизлияний в крупные суставы, мышцы и внутренние органы» [14]. По данным В.А. Люсова и соавт., «наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются гемартрозами (70-80% случаев), часто образуются подкожные гематомы (10-20%)» [40, с. 13], причём «наиболее часто гемартрозы возникают в коленных (45% случаев), локтевых (30%) и голеностопных (10%) суставах. Плечевые и тазобедренные суставы поражаются значительно реже (в 2-3% случаев)» [40, с. 13]. В обобщающих обзорах отмечается, что «рецидивирующие кровоизлияния в суставы и мышцы являются характерным признаком тяжёлой гемофилии и при отсутствии лечения приводят к хронической инвалидизирующей артропатии» [72, с. 1447], а «гемартроз является наиболее частым типом кровотечения у лиц с тяжёлой гемофилией, составляя большинство эпизодов кровотечений» [138, гл. 10]. Наиболее грозным осложнением заместительной терапии остаётся ингибиторная форма: «развитие ингибиторов против фактора VIII или IX является наиболее серьёзным связанным с лечением осложнением при гемофилии» [72, с. 1451].

Эпидемиологическая значимость подтверждена международными данными: мета-анализ регистров WFH установил, что «распространённость (на

100 000 мужчин) составляет 17,1 случая для гемофилии А всех степеней тяжести, 6,0 случая для тяжёлой гемофилии А, 3,8 случая для гемофилии В всех степеней тяжести и 1,1 случая для тяжёлой гемофилии В» [98, с. 540]. Сходные соотношения приводятся и в отечественной литературе: «гемофилия встречается с частотой 7-16 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом гемофилию А выявляют у 80% больных, гемофилию В - у 19%, гемофилию С - у 1%» [20, с. 44]. В региональном клиническом руководстве Стран Центральной Азии указано, что «распространённость гемофилии А составляет 1:10 000, гемофилии В - 1:30 000-50 000 жителей мужского пола» [22, с. 8]. По оценкам мета-анализа, «ожидаемое число больных гемофилией во всём мире составляет 1 125 000, из которых 418 000 должны иметь тяжёлую гемофилию» [98, с. 540]. При этом истинная численность больных значительно превышает число выявленных: «распространённость гемофилии различается в мире: почти 100% больных диагностируются в странах с высоким уровнем дохода и лишь 12% — в странах с более низким уровнем дохода» [81, Background], а «помощь, оказываемая в странах с низким уровнем дохода, отстаёт от стран с высоким уровнем дохода на срок до 40 лет» [81, Conclusion]. Проблема недодиагностики особенно выражена в странах с ограниченными ресурсами: «бремя болезни особенно выражено в условиях ограниченных ресурсов, где больные часто сталкиваются с запоздалой диагностикой, нерегулярным доступом к концентратам факторов свёртывания и нехваткой специализированных центров лечения» [106, с. 126]. По обобщённым оценкам, «около 75% лиц с гемофилией проживают в развивающихся странах и не имеют доступа к рутинной помощи вследствие множества барьеров» [115, Abstract]. Эти положения имеют прямое отношение к Республике Таджикистан.

Клиническая тяжесть определяется осложнениями: «рецидивирующие гемартрозы приводят к порочному кругу „кровотечение — синовит — кровотечение“, который в конечном итоге завершается разрушением хряща и гемофилической артропатией» [131, с. 7]. К жизнеугрожающим осложнениям относятся внутричерепные кровоизлияния, которые «служат причиной до 40% случаев смерти больных гемофилией» [39, с. 52]. В целом «смертность у больных гемофилией была в 2,3 раза выше, чем в общей мужской популяции

(SMR 2,3, 95% доверительный интервал 1,9–2,8)» [127, Results]. В условиях РТ структура осложнений имеет выраженную сезонную зависимость: «гемоартрозы (79,0% и 17,0%), гематома мягких тканей (77,0% и 15,0%) и спонтанные кровотечения (67,0% и 15,0%) являлись самыми частыми осложнениями в жаркий период года по отношению к холодному периоду года» [42].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. О степени изученности проблемы свидетельствуют национальные регистры. В Российской Федерации «регистр больных гемофилией РФ на 25.10.2018 содержал сведения о 7433 пациентах, из них с гемофилией А - 6525 человек» [30]. Релевантным аналогом для Центральной Азии служит Узбекистан, где «всего в республике за период с 1991 по 2004 год было зарегистрировано 1304 случая гемофилии А и В» [77, Abstract], а «показатель заболеваемости варьировал от 0,75 до 1,46 на 10 000 новорождённых мальчиков» [77, Abstract]. Международный опыт указывает на связь исходов с организацией помощи: «помощь в центре лечения гемофилии была связана со сниженным риском смерти (отношение частот 0,6)» [136, с. 440]. Фоновым фактором риска в регионе служит высокая доля близкородственных браков: «в настоящее время свыше 1100 миллионов человек проживают в странах, где близкородственные браки являются обычной практикой» [74, 75], что увеличивает частоту рождения детей с Х-сцепленными расстройствами.

В Республике Таджикистан проблема оставалась практически неизученной. Согласно единственному профильному исследованию, «в Республике Таджикистан на 2024 год всего зарегистрировано 773 больных с гемофилией в возрасте от 1-го года до 46 лет и старше, уровень распространённости составляет 0,754 в расчёте на 100 тыс. населения (при 9 млн. 504 тыс. населения)» [42, с. 103], причём «с гемофилией "А" зарегистрировано 615 человек (79,5%), с гемофилией "В" - 158 чел. (20,4%), случаев гемофилии "С" не встречалось» [42]. Этот показатель существенно ниже мировых оценок [98, с. 540], что указывает на вероятную гиподиагностику. Территориальное распределение неравномерно: «районы республиканского подчинения (РРП) занимали главенствующую роль (n=251;

32,4%), Хатлонская область (n=216; 28,0%) Согдийская область (n=191; 24,7%) город Душанбе (n=100; 13,0%) наименьшее количество пациентов были из ГБАО (n=15)» [42], а «среди пациентов с гемофилией превалировали мужчины (668 человек, 86,4%)» [42]. Региональной особенностью является то, что «жаркий климат является фактором риска развития осложнений, частота которых возрастает с увеличением тяжести состояния патологии» [42], что и определяет необходимость настоящего исследования. О высокой общественной значимости проблемы свидетельствуют и сообщения национальных СМИ: по данным информагентства «Asia-Plus», в Таджикистане зарегистрировано около 800 больных гемофилией [8], что согласуется с данными агентства «Ховар» о числе больных и организации помощи в республике [45]; вопросы достижений и нерешённых проблем оказания помощи больным гемофилией в Таджикистане также освещались в национальных изданиях [13].

В мировой литературе накоплен значительный объём данных по гемофилии, разработаны международные рекомендации, где «целевым (таргетным) суставом называют отдельный сустав, в котором за последовательный 6-месячный период произошло три или более спонтанных кровоизлияния» [138, с. 98]. В Республике Таджикистан тема практически не разработана, отсутствуют репрезентативные национальные данные о региональной структуре заболеваемости, осложнениях, факторах риска и организации помощи.

Связь исследования с научными программами (проектами) и научной тематикой. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино и является фрагментом инициативной научной темы «Актуальные вопросы внутренних болезней с учётом коморбидности и мультидисциплинарного подхода» (ГР №0125TJ1693, 2025 г).

Исследование проводилось в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности гемофилии в Таджикистане с учётом региональных различий и осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость гемофилии в Республике Таджикистан с учётом регионального распределения пациентов, типа заболевания и степени его тяжести.
2. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности гемофилии А и В у женщин зрелого возраста, а также течение приобретённой гемофилии в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии.
3. Проанализировать региональные, социально-демографические и медико-социальные особенности пациентов с гемофилией А и В, включая место проживания, семейный статус, доступность медицинской помощи, уровень витамина D, психоэмоциональное состояние и структуру геморрагических осложнений.
4. Провести сравнительную оценку суставных поражений, коморбидного статуса, метаболических показателей, минеральной плотности костной ткани, системы гемостаза и качества жизни у детей и взрослых с гемофилией А и В.

Объект исследования. Пациенты с гемофилией (n=773), различающиеся по форме заболевания (гемофилия А и В) и степени тяжести течения, а также группа контроля -50 здоровых лиц.

Предмет исследования. Предметом исследования являются пациенты с различными формами и тяжестью течения гемофилии, развившиеся осложнения, психоэмоциональный фон, МПКТ и гемокоагуляционный статус.

Научная новизна исследования. Впервые оценена распространённость гемофилии в Республике Таджикистан: в 2024 году зарегистрировано 773 пациента (7,5 на 100 000 населения), из них 40,4% - дети и 59,6% - взрослые, при преобладании у детей школьного возраста (6-10 лет), а у взрослых -

молодого возраста (18-44 лет) и доминировании мужчин в обеих когортах; наибольшая частота отмечена в РРП, далее - в Хатлонской и Согдийской областях и г. Душанбе, наименьшая - в ГБАО, при этом преобладала гемофилия А, преимущественно среднетяжёлых и тяжёлых форм, случаи гемофилии С не зарегистрированы.

Впервые изучены особенности течения гемофилии А и В у женщин (n=15), характеризующиеся акушерско-гинекологическими осложнениями, редкими гемартрозами и хронической анемией, тогда как у пациентов с приобретённой гемофилией отмечались снижение активности фактора VIII, геморрагический синдром без гемартрозов и дебют заболевания в пожилом возрасте на фоне аутоиммунной, онкологической и хронической соматической патологии; с одинаковой частотой встречаемости у мужчин и женщин.

Выявлены региональные особенности гемофилии А и В, проявлявшиеся высокой долей пациентов из многодетных и близкородственных семей, низкой доступностью медицинской помощи, социальным неблагополучием, дефицитом витамина D и преимущественным проживанием в сельской местности, а также преобладанием тревожно-депрессивного состояния и геморрагических осложнений (гемартрозы, гематомы, спонтанные кровотечения, гемофилическая нефропатия), тогда как желудочно-кишечные, субконъюнктивальные и внутричерепные кровотечения встречались реже.

Выявлено, что поражение суставов при гемофилии характеризуется выраженными возрастными различиями: у взрослых формируется хроническая прогрессирующая гемофилическая артропатия с развитием контрактур, стойкими функциональными нарушениями и выраженными рентгенологическими и ультрасонографическими изменениями, тогда как у детей суставной синдром протекает остро, рецидивирующе и преимущественно обратимо, без формирования контрактур и с минимальными структурными изменениями.

Доказано**,** что у взрослых пациентов с тяжёлой гемофилией мультикоморбидный и мультиморбидный статус был более выражен, чем у

детей; отмечено снижение минеральной плотности костной ткани, при этом при гемофилии А преобладал остеопороз, при гемофилии В -остеопения с реже встречающимся остеопорозом, сопровождавшаяся нарушением гемостаза (снижением факторов свёртывания, удлинением АЧТВ), снижением качества жизни и формированием полиорганных осложнений.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты эпидемиологических исследований 2014-2024 гг. позволили оценить распространённость и заболеваемость гемофилией в регионах РТ и могут быть использованы для раннего выявления и профилактики осложнений. Высокая частота сочетанных патологий внутренних органов обосновывает необходимость комплексного обследования пациентов. Осведомлённость врачей разных специальностей о приобретённой гемофилии при аутоиммунных и злокачественных заболеваниях помогает понять патогенез геморрагического синдрома. Методологические положения и рекомендации работы применимы в обучении студентов медицинских ВУЗов.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что в Республике Таджикистан распространённость гемофилии составляет 7,5 случая на 100 000 населения: в 2024 году зарегистрировано 773 пациента, включая 40,4% детей и 59,6% взрослых. Наиболее высокая частота заболевания установлена в районах республиканского подчинения, Хатлонской и Согдийской областях, наиболее низкая - в Горно-Бадахшанской автономной области. В структуре заболевания преобладает гемофилия А среднетяжёлой и тяжёлой степени; гемофилия С не зарегистрирована. Региональные различия ассоциированы с многодетностью, близкородственными браками, ограниченной доступностью специализированной медицинской помощи и дефицитом витамина D.

2. Установлено, что клиническое течение гемофилии определяется возрастом, полом и формой заболевания. У женщин преобладают репродуктивные кровотечения и хроническая анемия при редком развитии гемартрозов. Приобретённая гемофилия чаще возникает в пожилом возрасте,

сопровождается снижением активности фактора VIII, выраженным геморрагическим синдромом без гемартрозов и ассоциируется с аутоиммунными, онкологическими и соматическими заболеваниями. Поражение суставов у взрослых характеризуется хронической прогрессирующей артропатией, контрактурами и стойким нарушением функции, у детей - рецидивирующим, преимущественно обратимым течением с минимальными структурными изменениями.

3. Доказано, что тяжёлая гемофилия у взрослых сопровождается мультикоморбидностью, мультиморбидностью, выраженными нарушениями гемостаза, снижением качества жизни и формированием полиорганных осложнений. Для гемофилии А характерно преимущественное развитие остеопороза, для гемофилии В - остеопении. Геморрагические осложнения, хроническое поражение суставов, снижение минеральной плотности костной ткани и тревожно-депрессивные расстройства формируют единый комплекс факторов, определяющих тяжесть заболевания и необходимость персонализированного междисциплинарного наблюдения.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждается репрезентативным объёмом клинического материала (773 пациента с гемофилией, наблюдавшихся в 2014-2024 гг.), применением современных клинических, лабораторных, рентгенологических, ультрасонографических и денситометрических методов исследования, корректной статистической обработкой данных с использованием непараметрических критериев (χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса) и биномиальной логистической регрессии, а также согласованностью полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте

Республике Таджикистан по специальности 3.1.21. Гематология и переливание крови соответствует шифру специальности. Тема диссертации соответствует следующим пунктам паспорта научной специальности ВАК при Президенте РТ по специальности 3.1.21. Гематология и переливание крови и охватывает подпункты: 3.2. Этиопатогенез, лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний крови и кроветворных органов (наследственных и приобретенных, у взрослых и детей): анемии и депрессии кроветворения, биохимические, иммунологические, вирусологические, статистические и другие методы исследований); 3.3. Клинические проявления и лечение заболеваний крови у взрослых и детей: заместительная терапия, генная терапия, трансфузионная и поддерживающая терапия, комбинированная терапия, механизмы и осложнения терапии, новые методы терапии; 3.4. Профилактика нарушений кроветворения и диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями крови и кроветворных органов. Распространенность заболеваний крови. Организация и методологическое совершенствование гематологической помощи населению.

Личный вклад автора в диссертационное исследование

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, проведён анализ отечественной и зарубежной литературы. Соискателем выполнены сбор и выкопировка первичного клинического материала за 2014-2024 гг., формирование базы данных, статистическая обработка и научная интерпретация полученных результатов. Автор лично участвовал в клиническом обследовании пациентов, анализе лабораторных, рентгенологических, ультрасонографических и денситометрических данных, оценке психоэмоционального статуса и качества жизни, подготовке научных публикаций и докладов, а также во внедрении результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы на 70-й, 71-й и 72-й годичных научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием:

«Современная медицина: традиции и инновации» (Душанбе, 2022), «Инновации в медицине: от науки к практике» (Душанбе, 2023), «Новые горизонты в медицинской науке» (Душанбе, 2024). Отдельные результаты исследования также были представлены на научно-практических мероприятиях, посвящённых Всемирному дню гемофилии, проведённых в г. Душанбе в 2022, 2023, 2024 и 2025 годах. Апробация проведена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2026 г., Протокол №27 от 14 января 2026 г.).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Объём диссертационного исследования составляет 193 страниц машинописного текста. Работа структурирована следующим образом: введение, общая характеристика исследования, обзор литературных данных, описание материала и методов исследования, включая специальные и инструментальные методики, две главы, посвящённые результатам собственных исследований, а также обзор полученных данных, выводы и рекомендации. Список использованной литературы включает 145 источников, из которых 67 отечественные и из стран СНГ, 78 зарубежные. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Историческая справка, определение, классификация и генетические основы гемофилии

Гемофилия принадлежит к числу наиболее изученных наследственных коагулопатий; представления о ней формировались более двух столетий - от первых клинических описаний семейной кровоточивости до молекулярно-генетической расшифровки лежащих в её основе мутаций. Понимание этой эволюции необходимо для корректной интерпретации клинико-эпидемиологических данных, получаемых в Республике Таджикистан, где генетические предпосылки заболевания приобретают особую значимость.

Первые описания заболевания. Хотя упоминания о наследственной кровоточивости у мужчин встречаются ещё в талмудических текстах и трудах арабских врачей Средневековья, первое научное клиническое описание гемофилии традиционно связывают с именем филадельфийского врача Джона Конрада Отто. В 1803 г. в работе «Описание геморрагической предрасположенности, существующей в некоторых семьях» он проследил передачу склонности к кровоточивости по родословной и подчеркнул её угрожающий характер: «Если у некоторых из них на коже сделать малейшую царапину, то в итоге последует столь же смертельное кровотечение, как если бы была нанесена самая обширная рана» [118]. Ещё более значимым для последующего понимания генетики заболевания стало его наблюдение о характере передачи признака: «Удивительно то обстоятельство, что этому странному недугу подвержены только мужчины и что не все они ему подвержены Хотя женщины от него свободны, они тем не менее способны передавать его своим детям мужского пола» [118]. Таким образом, за столетие до открытия хромосомного механизма Отто фактически описал два ключевых признака Х-сцепленного рецессивного наследования - поражение почти исключительно мужчин и передачу болезни через здоровых женщин.

Сам термин «гемофилия» появился несколько позднее. Как указывает в фундаментальном историческом обзоре G.I.C. Ingram, «Отто в Америке

проследил свою родословную до женщины наше довольно странное название „haemophilia“, „любовь к крови“, встречается в заглавии трактата Хопффа 1828 года» [97, p. 469-470]. Название, буквально означающее «любовь к крови» (греч. *haima* - кровь + *philia* - склонность), впервые прозвучало в трактате Ф. Хопффа (1828) и, несмотря на его этимологическую неточность, закрепилось в мировой медицинской литературе.

Открытие факторов свёртывания. Переход от описательного к патофизиологическому этапу изучения гемофилии произошёл в первой половине XX века, когда была установлена связь заболевания с дефицитом конкретного плазменного фактора. Ключевую роль сыграла работа Гарвардской группы A.J. Patek и F.H.L. Taylor (1937), впервые выделивших из нормальной плазмы субстанцию, корригирующую свёртывание крови больных, - по определению самих авторов, «некоторые свойства вещества, полученного из нормальной плазмы человека и эффективно ускоряющего свёртывание гемофилической крови» [121]. Как отмечает Ingram, «Пятью годами позже Патек и Тейлор (1937) в Гарварде повторно исследовали фракцию которую они теперь назвали „глобулином“; позднее Тейлор (Lewis et al., 1946) назвал эту фракцию „антигемофильным глобулином“, что мы с тех пор сокращаем до „АГГ“» [97, p. 473-474]. Этот антигемофильный глобулин впоследствии получил обозначение фактора VIII, а само заболевание, по обобщающей формулировке того же автора, стало возможным трактовать так: «Таким образом, мы могли бы рассматривать гемофилию просто как сцепленное с полом рецессивное нарушение свёртывания, обусловленное дефицитом фактора VIII» [97, p. 474-475].

Важнейшим шагом в дифференциации гемофилии стало открытие второй её формы. В 1952 г. оксфордская группа под руководством R. Biggs установила, что у части больных, ранее считавшихся классическими «гемофиликами», причиной кровоточивости служит дефицит иного фактора. Авторы писали: «Поскольку эти результаты ясно показывают, что вещество, отсутствующее в данных случаях, весьма отличается от антигемофильного глобулина, оно

названо фактором Кристмаса» [73, p. 1378]. Механизм нарушения гемостаза был описан ими следующим образом: «В крови этих больных антигемофильный глобулин присутствовал в нормальном количестве, однако образование тромбопластина крови было резко снижено вследствие дефицита в крови фактора, названного фактором Кристмаса» [73, p. 1381]. Так называемый фактор Кристмаса, названный по фамилии первого обследованного пациента, соответствует фактору IX, а обусловленное его дефицитом заболевание было выделено как гемофилия В («болезнь Кристмаса»).

Современное определение и классификация. В современном понимании гемофилия трактуется как наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом одного из плазменных факторов свёртывания. В отечественном руководстве А.Г. Румянцева и соавт. приводится классическое определение: «Гемофилия (haemophilia; греч. haima - кровь + philia - склонность) - наследственное заболевание, преимущественно лиц мужского пола, в основе которого лежит нарушение первой фазы свертывания крови, обусловленное дефицитом F VIII или F IX и проявляющееся частыми, длительными кровотечениями и гемартрозами» [57, с. 9]. В обзоре F. Peyvandi и соавт. в журнале Lancet гемофилия А и В характеризуются как «Х-сцепленные рецессивные заболевания, обусловленные дефицитом факторов VIII и IX соответственно» [124]. Выделяют две основные формы, и в региональной литературе это разграничение формулируется предельно чётко: «Гемофилия А характеризуется дефицитом фактора VIII, а гемофилия В - дефицитом фактора IX» [25]. На долю гемофилии А приходится около 80-85% всех случаев; сходные обобщающие представления о клинической многоликости заболевания изложены и в отечественной монографии Ю.Н. Андреева «Многоликая гемофилия» [3]. Отдельно рассматривается дефицит фактора XI, который в старой литературе иногда именуют «гемофилией С»: как указывается в современном обзоре, «Дефицит фактора XI, называемый гемофилией С, это очень редкое заболевание, сопровождающееся кровотечениями и характеризующееся умеренными симптомами» [25]. Это состояние не

относится к Х-сцепленным заболеваниям, и в строгом смысле термин «гемофилия» применим лишь к дефицитам факторов VIII и IX. В национальном клиническом руководстве Кыргызской Республики, отражающем терминологию, принятую в регионе, гемофилия определяется как «наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII или IX» [22, с. 8]. Там же подчёркивается характер наследования и клинического сходства форм: «Гемофилия наследуется по рецессивному признаку, сцепленному с половой Х-хромосомой, при этом наследуются один и тот же тип гемофилии и одинаковая тяжесть заболевания» [22, с. 8].

Классификация по степени тяжести. Для обеспечения сопоставимости клинических и эпидемиологических данных Научно-стандартизационный комитет Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH-SSC) в согласительном документе V.S. Blanchette и соавт. (2014) унифицировал определения степеней тяжести гемофилии на основе остаточной активности дефицитного фактора [76]. Согласно этой классификации, выделяют тяжёлую форму - при активности фактора менее 1 МЕ/дл (<1% от нормы), среднетяжёлую (умеренную) - при активности 1-5 МЕ/дл (1-5%) и лёгкую - при активности более 5 и менее 40 МЕ/дл (>5-<40%). Именно тяжёлая форма определяет основное бремя болезни, поскольку сопровождается спонтанными кровотечениями и ранним развитием гемофилической артропатии; данная градация лежит в основе современных клинических рекомендаций и используется в настоящей работе для характеристики когорты больных Республики Таджикистан. Именно относительная редкость заболевания делает точную оценку его распространённости особенно важной; классическим ориентиром служит приводимое А.Г. Румянцевым и соавт. наблюдение: «M. Eyster и соавт. в 1980 г. определили распространённость гемофилии А в штате Пенсильвания как 1 больной на 10 000 мужского населения» [57, с. 12].

Генетика гемофилии А. Ген фактора VIII (F VIII) расположен в дистальном отделе длинного плеча Х-хромосомы (Xq28), имеет большую

протяжённость (около 186 т.п.н.) и включает 26 экзонов, что обусловливает значительное молекулярное разнообразие вызывающих заболевание мутаций. Ведущей причиной тяжёлой гемофилии А является особый структурный дефект - инверсия интрона 22 гена *F8*. В основополагающей работе D. Lakich, H.H. Kazazian и соавт. (1993), впервые описавшей этот механизм, отмечается: «Эти данные должны быть полезны для генетического прогнозирования гемофилии А приблизительно в 45% семей с тяжёлым течением заболевания» [107]. Данный вывод был подтверждён в обзоре молекулярной этиологии дефицита фактора VIII S.E. Antonarakis, H.H. Kazazian и E.G. Tuddenham (1995): «Наиболее частой из мутаций является инверсия фактора VIII, на которую приходится почти 45% больных тяжёлой гемофилией А» [69]. Помимо инверсии интрона 22 (и более редкой инверсии интрона 1), молекулярный спектр гемофилии А включает точечные миссенс- и нонсенс-мутации, малые делеции и вставки, большие делеции и мутации сайтов сплайсинга. Тип мутации в значительной мере определяет как тяжесть фенотипа, так и риск развития ингибиторов к вводимому фактору: наиболее тяжёлые молекулярные дефекты (крупные делеции, инверсии, нонсенс-мутации) ассоциированы с полным отсутствием синтеза фактора и повышенной иммуногенностью заместительной терапии. Знание конкретной мутации имеет прямое практическое значение для генетического консультирования семей и выявления женщин-носительниц.

Генетика гемофилии В. Ген фактора IX (*F* IX) также локализован на длинном плече Х-хромосомы (Xq27), однако существенно меньше по размеру (около 34 т.п.н., 8 экзонов), чем ген *F8*. В отличие от гемофилии А, для гемофилии В не характерна какая-либо одна доминирующая мутация: в подавляющем большинстве случаев заболевание обусловлено точечными мутациями, реже - малыми и крупными делециями. Международная референсная база данных F. Giannelli, P.M. Green, S.S. Sommer и соавт. систематизирует свыше двух тысяч задокументированных вариантов гена F IX и связанных с ними фенотипов [91], что делает молекулярную диагностику

гемофилии B, основанной преимущественно на прямом секвенировании кодирующих участков гена. Клинически гемофилия B неотличима от гемофилии A, и их дифференциация требует лабораторного определения активности соответствующих факторов.

X-сцепленное наследование и женщины-носительницы. Оба гена локализованы на X-хромосоме, чем и объясняется характерный тип наследования. Как формулируют А.Г. Румянцев и соавт., «Поскольку гены F VIII и F IX расположены на X-хромосоме, а патологические факторы являются рецессивным признаком, то и гемофилия A, и гемофилия B - рецессивные заболевания, сцепленные с полом» [57, с. 18]. Вследствие этого болеют практически исключительно мужчины, имеющие единственную X-хромосому, тогда как женщины, будучи гетерозиготными носительницами мутантного аллеля, как правило, остаются клинически здоровыми за счёт второй, нормальной X-хромосомы. Обобщающее определение этого механизма дано в региональном обзоре: «Гемофилия - это X-сцепленное заболевание, характеризующееся отсутствием или нарушением функции определённых факторов свёртывания крови» [25]. Вместе с тем представление о полной бессимптомности носительниц в настоящее время пересмотрено. В крупном исследовании I. Plug и соавт. (2006) показано: «Носительницы гемофилии кровоточат больше, чем другие женщины, особенно после медицинских вмешательств» [126]. В работе W. Miesbach и соавт. (2011), посвящённой связи фенотипа и генотипа у носительниц гемофилии A, установлено, что «даже носительницы с активностью F VIII:C, достигающей 50–60%, имеют повышенный риск кровотечений» [113]. Авторы приводят конкретную структуру геморрагических проявлений: «Настоящее одноцентровое исследование документирует возникновение кровотечений у 46 носительниц гемофилии A, включая кровотечение после удаления зуба (77%), лёгкое образование синяков (67%), послеоперационное кровотечение (61%), меноррагию (50%) или длительное послеродовое кровотечение (43%)» [113]. Эти данные подчёркивают клиническую значимость целенаправленного

обследования носительниц, что особенно актуально для популяций с высокой частотой близкородственных браков.

Отечественная классификация типов кровоточивости. В отечественной гематологии для клинической дифференциации геморрагических заболеваний широко применяется классификация типов кровоточивости, предложенная З.С. Баркаганом. Согласно ей для гемофилии А и В патогномоничен так называемый гематомный тип кровоточивости, который «характеризуется появлением даже после очень небольших ушибов напряжённых, крайне болезненных кровоизлияний в ткани, в полости суставов, под фасции и апоневрозы, в забрюшинное пространство и область живота» [6]. Именно гематомный тип, с преобладанием гемартрозов и глубоких межмышечных гематом, отличает гемофилию от петехиально-пятнистого (микроциркуляторного) типа, свойственного тромбоцитопатиям и тромбоцитопениям, и служит важным диагностическим ориентиром на клиническом этапе обследования.

Актуальность генетического аспекта для Республики Таджикистан. Х-сцепленный характер наследования гемофилии и роль женщин-носительниц придают генетическому аспекту заболевания особую значимость в условиях Республики Таджикистан, где традиционно высока доля близкородственных (консангвинных) браков. Как показано в классических работах A.H. Bittles, близкородственные браки повышают частоту рождения детей с аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными расстройствами, а коэффициент инбридинга для брака двоюродных сибсов составляет F = 0,0625 [74]. Масштаб явления в мире значителен: по оценке A.H. Bittles, «в настоящее время свыше 1100 миллионов человек проживают в странах, где близкородственные браки являются обычной практикой» [75]. Хотя гемофилия наследуется по Х-сцепленному механизму и брак между родственниками не является прямой причиной появления новой мутации, консангвинность способствует накоплению носительства в отдельных семьях и родах, повышая вероятность

рождения больных мальчиков от матерей-носительниц и затрудняя разрыв цепи передачи гена.

1.2. Эпидемиология гемофилии в мире, странах СНГ, Центральной Азии и Республике Таджикистан

Эпидемиологическая характеристика гемофилии остаётся одной из наиболее сложных задач современной гематологии, что обусловлено как относительной редкостью заболевания, так и значительной вариабельностью его выявляемости в странах с разным уровнем социально-экономического развития. Наиболее точные и общепризнанные современные оценки глобальной распространённости гемофилии получены в референсном мета-аналитическом исследовании A. Iorio и соавт. (2019), выполненном по данным национальных регистров под эгидой Комитета по данным и демографии Всемирной федерации гемофилии. Согласно этому исследованию, «Распространённость (на 100 000 мужчин) составляет 17,1 случая для гемофилии А всех степеней тяжести, 6,0 случая для тяжёлой гемофилии А, 3,8 случая для гемофилии В всех степеней тяжести и 1,1 случая для тяжёлой гемофилии В» [98, Results]. Таким образом, суммарная распространённость гемофилии А среди лиц мужского пола составляет 17,1 случая на 100 000, а гемофилии В - 3,8 случая на 100 000, что заметно превышает ранее использовавшиеся оценки.

Особую ценность работа A. Iorio и соавт. представляет благодаря введению показателя распространённости при рождении, отражающего истинную генетическую нагрузку в популяции без искажающего влияния более высокой смертности больных гемофилией. Авторами установлено, что «Распространённость при рождении (на 100 000 мужчин) составляет 24,6 случая для гемофилии А всех степеней тяжести, 9,5 случая для тяжёлой гемофилии А, 5,0 случая для гемофилии В всех степеней тяжести и 1,5 случая для тяжёлой гемофилии В» [98, Results]. Расхождение между распространённостью при рождении (24,6 на 100 000 мальчиков для гемофилии А) и распространённостью в общей популяции (17,1 на 100 000 мужчин) авторы связывают именно с сокращённой продолжительностью жизни пациентов. На

основе этих показателей рассчитана и глобальная оценка числа больных: «Ожидаемое число больных гемофилией во всём мире составляет 1 125 000, из которых 418 000 должны иметь тяжёлую гемофилию» [98, Results]. Принципиально важным выводом исследования стал тезис о недооценке масштаба проблемы в прошлом: «Распространённость гемофилии выше, чем оценивалось ранее. Больные гемофилией по-прежнему имеют более низкую ожидаемую продолжительность жизни» [98, Results].

Приведённые глобальные показатели согласуются с классическими популяционными данными, полученными в странах с развитыми системами регистрации. Так, в основополагающем исследовании J.M. Soucie и соавт. (1998), выполненном в шести штатах США, «Стандартизованная по возрасту распространённость гемофилии во всех шести штатах в 1994 году составляла 13,4 случая на 100 000 мужчин (10,5 для гемофилии A и 2,9 для B)» [137, Results], при этом «средняя частота гемофилии A и B в штатах системы эпидемиологического надзора за гемофилией (HSS) оценивалась как 1 на 5032 живорождённых мальчика» [137, Results]. Соотношение форм заболевания устойчиво воспроизводится в большинстве популяций: согласно клиническим рекомендациям Национального гематологического общества, «Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ) и составляет 80-85% общего числа случаев» [15, с. 5], а «Распространённость гемофилии по населению в целом оценивается как 1:10 000» [15, с. 5]. Наряду с этим важно учитывать существенные региональные различия: по данным глобального анализа M. Mothashin и соавт., «В Европе стабильно регистрировалась наибольшая распространённость, неуклонно возраставшая с 7,14 в 2014 году до 9,16 в 2023 году», тогда как «В Азии наблюдался постепенный, но устойчивый рост — с 1,56 в 2014 году до 2,57 в 2023 году» [114, Results], что подчёркивает выраженную неоднородность выявляемости заболевания по континентам. Ещё ранее на существенный разброс показателей указали J.S. Stonebraker и соавт. в обзоре «вариации регистрируемой распространённости гемофилии A в мире», связав его прежде всего с различиями в организации учёта [140].

Ключевым источником систематизированных страновых данных о числе выявленных больных является ежегодный глобальный опрос Всемирной федерации гемофилии (WFH Annual Global Survey, AGS). Как показали J.S. Stonebraker и соавт. в обобщающем анализе двадцатилетнего периода наблюдений, число учтённых пациентов неуклонно растёт: «В 1999 году AGS выявил 111 203 человека с гемофилией, болезнью Виллебранда и другими редкими наследственными нарушениями свёртывания; с тех пор это число возросло до 337 641 в 2018 году» [141, Results]. При этом авторы прямо констатируют неполноту глобального учёта: «по оценкам, во всём мире выявлено 26% больных» [141, Discussion]. По официальному отчёту WFH по глобальному опросу 2022 года, «Число выявленных лиц с гемофилией — 257 146» [143, с. 12], а при экстраполяции на мировое население приводится оценка: «ожидаемое число больных гемофилией во всём мире составляет 830 895, из которых около 282 266 — тяжёлые формы» [143, с. 4]. Отчёт по глобальному опросу 2023 года подтверждает роль AGS как основного инструмента мониторинга обеспеченности лечением и числа зарегистрированных больных, в том числе по региону Восточной Европы и Центральной Азии [144]. Обзорные публикации подчёркивают критический дисбаланс в доступности помощи: по данным A. Ndoumba-Mintya и соавт., «Около 75% лиц с гемофилией проживают в развивающихся странах и не имеют доступа к рутинной помощи вследствие множества барьеров» [115, Abstract].

В Российской Федерации, представляющей наиболее развитую в постсоветском пространстве систему регистрации больных гемофилией, эпидемиологический учёт осуществляется на основе Всероссийского регистра, созданного при участии Всероссийской организации гемофилии. По данным Н.И. Зозуля и соавт. (2019), «Регистр больных гемофилией РФ на 25.10.2018 содержал сведения о 7433 пациентах, из них с гемофилией А - 6525 человек» [30]. Эти же авторы указывают на достигнутый уровень лекарственного обеспечения: «В РФ достигнуто высокое обеспечение концентратами факторов

свёртывания крови - 8,1 МЕ на душу населения по фактору VIII в 2018 г.» [30], а также приводят оценку числа пациентов с наиболее тяжёлым осложнением заместительной терапии: «Примерно у 400 пациентов была диагностирована ингибиторная форма гемофилии» [30].

Согласующиеся данные приводятся и в клинико-эпидемиологическом обзоре К.И. Григорьева и соавт. (2022), где заболевание охарактеризовано следующим образом: «Гемофилия встречается с частотой 7-16 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом гемофилию А выявляют у 80% больных, гемофилию В - у 19%, гемофилию С - у 1%» [20, с. 44]. Авторы уточняют структуру российского регистра: «В Федеральный регистр пациентов с гемофилией по состоянию на 25.10.2018 г. были включены 7433 пациента с гемофилией А или В, из них у 6525 пациентов диагностирована гемофилия А; доля детей составила 30,8%» [20, с. 44]. Динамика возрастной структуры российской когорты прослежена в десятилетнем исследовании П.А. Воробьёва и соавт. (2018), основанном на анкетировании: «Анкета разослана по почте 1599 больным с гемофилией» [11, Материалы и методы], причём за период наблюдения «За 10 лет средний возраст больных с гемофилией вырос с 29,1 до 36,1 года» [11], что косвенно отражает улучшение выживаемости больных на фоне современной терапии. Актуальные официальные данные подтверждают рост числа учтённых пациентов: согласно резолюции экспертного совещания, «По данным Минздрава России, на октябрь 2023 г. в РФ зарегистрирован 7381 пациент с гемофилией А, из них 3592 - дети» [56, с. 196-197]. Организационные основы отечественной системы регистрации заложены ещё в работах А.Г. Румянцева и соавт., отмечавших, что важнейшие достижения российской гемостазиологии связаны «с организацией исследовательского регистра больных Москвы и Московской области, регистра больных гемофилией РФ, организованного Всероссийской организацией гемофилии (ВОГ)» [58, с. 11]. Наряду с регистром взрослых пациентов накапливаются и популяционные данные по детскому населению: в исследовании П.А. Жаркова и соавт. оценена распространённость редких нарушений свёртывания крови среди детей в

Российской Федерации [26]. Сходный по задачам долгосрочный государственный надзор реализован в США, где программа эпидмониторинга CDC - от Universal Data Collection (1998-2011) до Community Counts (2011-2019) - обеспечила систематический сбор данных о пациентах с гемофилией [133].

Эпидемиология гемофилии в странах Центральной Азии изучена значительно хуже, а имеющиеся данные фрагментарны и получены преимущественно на основе ведомственной статистики. Наиболее полное популяционно-эпидемиологическое исследование в регионе выполнено в Узбекистане: по данным K.T. Boboev (2008), «Всего в республике за период с 1991 по 2004 год было зарегистрировано 1304 случая гемофилии А и В. Показатель заболеваемости варьировал от 0,75 до 1,46 на 10 000 новорождённых мальчиков» [77, Abstract]. Тем же автором рассчитан средний показатель частоты при рождении: «Средний показатель частоты рождения больных гемофилией А и В за 10-летний период (1991–2000) составил 1:8735 ($1{,}14 \times 10^{-4}$) родившихся мальчиков» [77, Abstract]. В Республике Казахстан, по актуальным данным, наблюдается значительно большее абсолютное число больных: «По данным Министерства здравоохранения РК, в Казахстане на конец 2024 года было зарегистрировано 1 559 пациентов с гемофилией» [12], а по сведениям, опубликованным в журнале Frontiers in Medicine, «Свежие статистические данные за 2023 год показывают, что в Казахстане гемофилией страдают 1633 человека, среди них 533 — дети» [101, Introduction]. В Кыргызской Республике официальное клиническое руководство МЗ КР (2013) закрепляет базовые эпидемиологические ориентиры: «Распространённость гемофилии А составляет 1:10 000, гемофилии В - 1:30 000-50 000 жителей мужского пола» [22, с. 8]; при этом, по данным директора Кыргызского научного центра гематологии профессора А.Р. Раимжанова, в республике зарегистрировано около 204 больных гемофилией [54]. Сопоставление этих величин демонстрирует, что даже в пределах одного региона со сходной популяционной структурой уровень выявляемости заболевания различается в несколько раз, что отражает не столько истинные различия

распространённости, сколько неравномерность организации диагностической и регистрационной работы. Показательно, что абсолютное число зарегистрированных больных в Казахстане (1 559-1 633 человека) при численности населения, сопоставимой по порядку с таджикской, кратно превышает таджикский регистр (773 больных), тогда как в Кыргызстане, напротив, учтено лишь около 204 пациентов. Подобный разброс страновых показателей в пределах Центральной Азии закономерно ставит вопрос о полноте выявления больных в каждой из республик и о необходимости унифицированных подходов к их регистрации. Среди других стран СНГ наиболее полно эпидемиология гемофилии охарактеризована в Республике Беларусь, где заболеваемость и клинико-лабораторная характеристика гемофилии у детей были изучены ещё в начале 2000-х годов [10], а современные данные об эпидемиологии и организации медицинской помощи обобщены в работе Е.Н. Кабаевой (2022) [36].

Центральное место в настоящем обзоре занимают эпидемиологические данные по Республике Таджикистан, полученные в единственном на сегодняшний день профильном исследовании национального масштаба - работе А.Н. Мухторзода, Н.И. Мустафакуловой и Хакими Мухаммад ага (2024). Согласно этому исследованию, «В Республике Таджикистан на 2024 год всего зарегистрировано 773 больных с гемофилией в возрасте от 1-го года до 46 лет и старше, уровень распространённости составляет 0,754 в расчёте на 100 тыс. населения (при 9 млн. 504 тыс. населения)» [42]. В половой структуре ожидаемо преобладают лица мужского пола: «Среди пациентов с гемофилией превалировали мужчины (668 человек, 86,4%)» [42]. Детальный анализ регионального распределения больных показал следующую картину: «районы республиканского подчинения (РРП) занимали главенствующую роль (n=251; 32,4%), Хатлонская область (n=216; 28,0%) Согдийская область (n=191; 24,7%) город Душанбе (n=100; 13,0%) наименьшее количество пациентов были из ГБАО (n=15)» [42]. Структура форм заболевания в таджикской популяции соответствует общемировым закономерностям: «С гемофилией "А"

зарегистрировано 615 человек (79,5%), с гемофилией "B" - 158 чел. (20,4%), случаев гемофилии "C" не встречалось» [42].

Столь низкий уровень зарегистрированной распространённости в Республике Таджикистан следует рассматривать в контексте общей проблемы гиподиагностики гемофилии в развивающихся странах. Эта проблема носит системный характер: по данным анализа первых 10 000 пациентов Всемирного регистра нарушений свёртывания (WBDR) WFH, «Распространённость гемофилии различается в мире: почти 100% больных диагностируются в странах с высоким уровнем дохода и лишь 12% в странах с более низким уровнем дохода» [81, Background]. В казахстанской работе E. Kultanova и соавт. прямо указано, что «истинная распространённость заболевания, вероятно, значительно выше вследствие гиподиагностики, ограниченного доступа к лабораторной диагностике и отсутствия полноценных национальных регистров в ряде стран» [106, с. 126]. Опыт крупных развивающихся стран подтверждает масштаб недоучёта: в Индии, по данным A. Kar и соавт., «Регистрируемое число больных гемофилией А составляет 11 586, тогда как расчётная распространённость может составлять около 50 000 больных» [100], а низкий показатель регистрируемой распространённости авторы объясняют именно недодиагностикой и неполнотой учёта. Аналогичные тенденции регистрируются и в других странах с ограниченными ресурсами - в Ираке [68], Египте [85] и материковом Китае, где систематические обзоры и когортные исследования также фиксируют существенный разрыв между расчётной и зарегистрированной численностью пациентов [128; 135]. Обобщая африканский опыт, M.B. Debela и соавт. в систематическом обзоре показали, что распространённость «гемофилия А у мужчин в Африке» оказывается ниже, чем в развитых странах, что связано именно с существенной гиподиагностикой [83]. Схожие механизмы описаны и в аналитическом обзоре A. Ndoumba-Mintya и соавт., где отмечается, что подавляющее большинство больных гемофилией в развивающихся странах не имеют доступа к рутинной помощи в силу многочисленных барьеров [115, Abstract], а также в казахстанском

исследовании, подчёркивающем, что «Бремя болезни особенно выражено в условиях ограниченных ресурсов, где больные часто сталкиваются с запоздалой диагностикой, нерегулярным доступом к концентратам факторов свёртывания и нехваткой специализированных центров лечения» [106, с. 126].

Дополнительным фактором, способным влиять на реальную распространённость наследственных коагулопатий в Республике Таджикистан и сопредельных странах Центральной Азии, является высокая частота близкородственных (консангвинных) браков. Как показал в фундаментальных работах A.H. Bittles, близкородственные браки повышают частоту рождения детей с аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными расстройствами, а масштаб явления весьма значителен: «в настоящее время свыше 1100 миллионов человек проживают в странах, где близкородственные браки являются обычной практикой» [75]. Хотя гемофилия наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу и её манифестация у мужчин определяется наследованием единственной мутантной хромосомы, консангвинность способствует поддержанию и накоплению патологических аллелей в популяции, повышает вероятность рождения гомозиготных больных девочек и облегчает передачу носительства в родственных линиях [74].

Обобщая приведённые данные, необходимо особо подчеркнуть ключевой для настоящей главы тезис. Зарегистрированный уровень распространённости гемофилии в Республике Таджикистан - 0,754 случая на 100 тыс. населения [42] - многократно ниже современных мировых показателей: по данным A. Iorio и соавт., распространённость только гемофилии А достигает 17,1 случая на 100 000 мужчин [98, Results], а с учётом гемофилии В суммарный показатель ещё выше. Даже при пересчёте на общее население и с поправкой на долю мужчин таджикская величина остаётся в разы ниже ожидаемой, а также существенно ниже показателей соседнего Узбекистана (0,75-1,46 на 10 000 новорождённых мальчиков) [77, Abstract].

1.3. Клинические особенности и осложнения гемофилии (с учётом данных по Республике Таджикистан)

Гемофилия относится к числу наследственных коагулопатий, клиническая картина которых определяется дефицитом плазменных факторов свёртывания и характеризуется устойчивым, узнаваемым фенотипом геморрагического синдрома. Согласно классическому определению, гемофилия представляет собой «наследственное заболевание, преимущественно лиц мужского пола, в основе которого лежит нарушение первой фазы свертывания крови, обусловленное дефицитом F VIII или F IX и проявляющееся частыми, длительными кровотечениями и гемартрозами» [57, с. 9]. Ведущим типом кровоточивости при гемофилии является гематомный тип, впервые детально охарактеризованный отечественной школой гемостазиологов. По классическому описанию З. С. Баркагана, гематомный тип кровоточивости «характеризуется появлением даже после очень небольших ушибов напряжённых, крайне болезненных кровоизлияний в ткани, в полости суставов, под фасции и апоневрозы, в забрюшинное пространство и область живота» [6]. Действующие клинические рекомендации подтверждают, что «клиническая картина гемофилии характеризуется гематомным типом кровоточивости с преобладанием кровоизлияний в крупные суставы, мышцы и внутренние органы» [14, раздел «Клиническая картина»], а «основное проявление гемофилии - кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы» [16, раздел «Клиническая картина»]. Тяжесть фенотипа напрямую зависит от остаточной активности дефицитного фактора: «Около 60-70% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций)» [16, с. 6]. Именно на когорту с тяжёлым течением приходится основной груз осложнений, что определяет приоритеты клинического наблюдения и заместительной терапии. Современные клинические особенности гемофилии на текущем этапе подробно охарактеризованы М.Я. Ледяевым и

соавт. [38]. Отдельного внимания требует приобретённая гемофилия А - отдельная нозологическая форма с собственными клинико-лабораторными особенностями и алгоритмом диагностики [63]. Актуальные проблемы диагностики и ведения пациентов с орфанными заболеваниями, включая гемофилию, регулярно обсуждаются на профильных научно-практических конференциях [66].

Гемартрозы - кровоизлияния в полость сустава - являются самым частым проявлением и одновременно самым частым осложнением гемофилии. По данным международной литературы, «наиболее частым клиническим проявлением гемофилии является внутрисуставное кровотечение (гемартроз)» [131, p. 6], причём «гемартроз является наиболее частым типом кровотечения у лиц с тяжёлой гемофилией, составляя большинство эпизодов кровотечений» [138, Chapter 10]. Количественная оценка доли суставных кровотечений в структуре геморрагического синдрома весьма высока: «Более 90% всех эпизодов кровотечений происходят в суставах, и 80% из них — гемартрозы голеностопных, коленных и локтевых суставов» [134, p. 381]. Отечественные источники приводят близкие показатели: «Кровоизлияния в суставы являются типичным, наиболее частым (70-80%) проявлением гемофилии» [62, с. 14], а «наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются гемартрозами (70-80% случаев), часто образуются подкожные гематомы (10-20%)» [40, с. 13]. Характерна и топография поражения: «Чаще всего поражаются коленные (44%), локтевые (25%) и голеностопные (15%) суставы» [62, с. 14]; сходное распределение приводит и другой автор: «Наиболее часто гемартрозы возникают в коленных (45% случаев), локтевых (30%) и голеностопных (10%) суставах. Плечевые и тазобедренные суставы поражаются значительно реже (в 2-3% случаев)» [40, с. 13]. Повторные кровоизлияния в один и тот же сустав приводят к формированию так называемого таргетного (целевого) сустава. Согласно международному руководству, «целевой (таргетный) сустав определяется как сустав, в котором за последовательный 6-месячный период произошло три или более спонтанных кровоизлияния» [138,

p. 98]; в отдельных источниках используется порог в четыре эпизода: «целевой (таргетный) сустав определяется как сустав, в котором кровотечение произошло четыре или более раз в течение 6-месячного периода» [134, p. 382]. Ключевым доказательством того, что своевременная профилактика предотвращает суставные исходы, стало рандомизированное исследование Joint Outcome Study: «у 93% мальчиков в группе профилактики и у 55% в группе эпизодической терапии структура индексных суставов по данным МРТ была нормальной (P=0,006)» [111, p. 535], при этом «относительный риск выявляемого по МРТ поражения суставов в группе эпизодической терапии составил 6,1 (95% ДИ 1,5–24,4)» [111, p. 541]. Соответственно, национальные рекомендации подчёркивают, что «в основе профилактики развития хронической артропатии - адекватная и своевременная заместительная терапия концентратами факторов свёртывания крови» [23, с. 30].

Систематическое повреждение сустава кровью запускает патогенетическую цепь, которая приводит к формированию гемофилической артропатии - тяжёлого инвалидизирующего осложнения. Патогенетической основой служит «порочный круг», описанный E. C. Rodríguez-Merchán: «Рецидивирующие гемартрозы приводят к порочному кругу „кровотечение — синовит — кровотечение“, который в конечном итоге завершается разрушением хряща и гемофилической артропатией» [131, p. 7]. Механизм повреждения раскрывается более детально: «Кровь в полости сустава запускает каскад воспалительных и дегенеративных изменений, затрагивающих синовиальную оболочку и хрящ» [142, p. 1896], в результате чего «артропатия является частым и серьёзным осложнением повторных суставных кровотечений и характеризуется болью, деформацией и инвалидизацией» [142, p. 1895]. Отечественные исследователи прослеживают ту же последовательность: «Повторные кровоизлияния приводят к пролиферации синовиальной оболочки и хроническому синовиту» [49, с. 131], а «прогрессирование процесса ведёт к деструкции хряща и субхондральной кости с формированием артропатии» [49, с. 131]. Отдельно подчёркивается роль гемосидерина: «В основе хронического

процесса лежит гемосидерин-индуцированное оксидативное воспаление синовиальной оболочки» [7, раздел «Обзор литературы»]. Частота вовлечения суставов чрезвычайно высока - «поражение суставов при гемофилии наблюдается у 80-95% больных» [7, раздел «Обзор литературы»], а по данным лучевой диагностики «поражение суставов нижних конечностей выявлено у 87,8% обследованных пациентов» [61, с. 91]. Для количественной оценки состояния суставов широко применяется шкала HJHS (Hemophilia Joint Health Score), валидность которой подтверждена международной исследовательской группой: «Повторный гемартроз при гемофилии вызывает артропатию с последующими болью и нарушением функции» [86, p. 223], при этом «шкала HJHS оказалась более чувствительной к лёгким суставным нарушениям, чем шкала физикального обследования Всемирной федерации гемофилии» [86, p. 228]. Структурные изменения при артропатии верифицируются методами лучевой диагностики: «По данным МРТ выявлялись субхондральные кисты, эрозии суставных поверхностей и гипертрофия синовиальной оболочки с отложением гемосидерина» [61, с. 93]. В терминальной стадии единственным эффективным методом лечения становится ортопедическое вмешательство: «Эндопротезирование является единственным эффективным методом лечения терминальной стадии гемофилической артропатии» [33, с. 70-74]. Обобщающий взгляд на патофизиологию, оценку и ведение суставной патологии при гемофилии представлен в обзоре K. Knobe и E. Berntorp, где гемофилическая артропатия рассматривается как «гемофилия и поражение суставов» с позиций патогенеза, оценки и менеджмента [104]. Детальная характеристика спектра внутрисуставных изменений при гемофилической артропатии по данным магнитно-резонансной томографии приведена В.Д. Завадовской и соавт. [28].

Наряду с суставными, значимую долю осложнений составляют кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы, а также их специфический исход - гемофилические псевдоопухоли. Клинические проявления зависят от локализации кровоизлияния: «Симптоматика заболевания может различаться в зависимости от анатомической зоны, в которой развилось кровоизлияние, и

проявляться артрозом при поражении сустава, контрактурой ишемического типа и нейропатией при поражении мягких тканей, а также развитием псевдоопухолей при геморрагиях в пара- или интраоссальные области» [32, с. 81]. Мышечные гематомы опасны своими осложнениями: «Мышечные гематомы могут приводить к компартмент-синдромам, парезам нервов, а при отсутствии лечения — к развитию псевдоопухолей» [129, p. 123]. Псевдоопухоль представляет собой редкое, но крайне тяжёлое осложнение: «Гемофилическая псевдоопухоль является редким, но серьёзным осложнением гемофилии, встречающимся у 1–2% больных с тяжёлым течением заболевания» [129, p. 121]. Отечественные данные подтверждают эту частоту: «Гемофилические псевдоопухоли встречаются в 1-2% случаев и представляют собой инкапсулированные кровоизлияния» [62, с. 14]. По определению НМИЦ гематологии, «псевдоопухоли являются редким и одним из самых тяжёлых осложнений гемофилии, которые развиваются при отсутствии или недостаточной эффективности гемостатической терапии» [32, с. 84]. Хирургическое лечение псевдоопухолей сопряжено с высоким риском: «Экстирпация гемофилических псевдоопухолей часто сопровождается большой периоперационной кровопотерей» [18, раздел «Введение»], в связи с чем «для значительного уменьшения периоперационной кровопотери и размера гемофилической псевдоопухоли выполняется эндоваскулярная эмболизация питающих её артерий» [18, раздел «Методы»]. Сложность таких вмешательств иллюстрируют клинические наблюдения научной школы НМИЦ гематологии: описан случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А [34]. Конечным этапом ортопедической помощи остаётся эндопротезирование крупных суставов, опыт которого описан, в том числе у женщин с тяжёлой формой гемофилии А [35]; для снижения периоперационной кровопотери при эндопротезировании коленного сустава у пациентов с гемофилией А применяют транексамовую кислоту [51].

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) относятся к наиболее грозным, жизнеугрожающим осложнениям гемофилии. Согласно клиническим рекомендациям, «к жизнеугрожающим видам кровотечений/кровоизлияний при гемофилии относятся: кровоизлияния в центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, область шеи и горла, а также забрюшинные гематомы» [16, раздел «Клиническая картина»]. Настороженность в отношении ВЧК должна быть максимальной: «Любая черепно-мозговая травма у больного гемофилией, даже без явных внешних признаков, может вести к развитию внутричерепного кровоизлияния и должна расцениваться как потенциально опасная для жизни» [23, с. 24]. Эпидемиологические данные подтверждают клиническую значимость этого осложнения: «Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) встречаются у 1,7-11,7% детей с гемофилией» [39, с. 49], причём в неонатальном периоде «внутричерепное кровоизлияние в неонатальном периоде поражает 3,5–4,0% всех мальчиков с гемофилией риск, который в 40–80 раз выше, чем в общей популяции» [109, p. 378], а «внутричерепное кровоизлияние встречается у 3–10% больных гемофилией, получающих лечение „по требованию“» [109, p. 379]. Особую опасность ВЧК представляют вследствие высокой летальности: «Внутричерепные кровоизлияния служат причиной до 40% случаев смерти больных гемофилией» [39, с. 52]. Факторы риска ВЧК включают как ингибиторную форму, так и коморбидные инфекции: «Дополнительными факторами риска развития ВЧК являются ингибиторная форма заболевания, наличие гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции» [39, с. 49], что согласуется с наблюдением, что «риск внутричерепного кровоизлияния выше у больных с ингибиторами» [109, p. 381].

Ингибиторная форма гемофилии - образование нейтрализующих аллоантител к вводимому фактору свёртывания - признаётся наиболее тяжёлым осложнением заместительной терапии. Как констатируют клинические рекомендации, «появление ингибитора к фактору свёртывания крови считается самым тяжёлым осложнением заместительной терапии гемофилии» [14, раздел «Осложнения»]; аналогичную оценку даёт международная литература:

«Развитие аллоантител, ингибирующих фактор VIII, является наиболее значимым осложнением заместительной терапии фактором VIII» [102, p. 11]. Эпидемиология ингибиторов зависит от тяжести заболевания: «Приблизительно у 5–7% больных гемофилией А имеются ингибиторные антитела, однако эта доля возрастает приблизительно до 13% у больных с тяжёлым течением заболевания» [108, p. 10]; по отечественным данным «ингибиторы при гемофилии А возникают у 20-30% пациентов» [65, с. 134]. Появление ингибитора кардинально меняет прогноз: «Появление ингибитора значительно ухудшает прогноз, поскольку стандартная заместительная терапия становится неэффективной» [65, с. 134]. Среди факторов риска выделяют как генетические, так и средовые: «Наиболее сильным детерминантом развития ингибиторов является тип мутации в гене фактора VIII» [108, p. 11], а «семейный анамнез ингибиторов был связан с относительным риском развития ингибиторов 3,2 (95% ДИ 2,1–4,9)» [70, Abstract]. Тип концентрата также имеет значение: по данным исследования SIPPET, «кумулятивная частота всех ингибиторов составила 26,8% при применении фактора VIII, полученного из плазмы, и 44,5% при применении рекомбинантного фактора VIII» [123, p. 2054], а когортное исследование RODIN показало, что «ингибиторные антитела развились у 177 из 574 детей (кумулятивная частота 32,4%)» [93, p. 231]. Для купирования кровотечений при ингибиторной форме применяются шунтирующие препараты: «Для купирования кровотечений у пациентов с ингибиторами применяются шунтирующие препараты - активированный протромбиновый комплекс (концентрат протромбинового комплекса или КПК) и рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa)» [65, с. 135].

Увеличение продолжительности жизни больных гемофилией привело к росту значимости коморбидной патологии, в первую очередь трансмиссивных инфекций и возраст-ассоциированных заболеваний. Исторически ведущей причиной смерти была ВИЧ-инфекция: в крупном когортном исследовании «65% случаев смерти были связаны с ВИЧ» [136, p. 437], а «помощь в центре лечения гемофилии была связана со сниженным риском смерти (отношение

частот 0,6)» [136, p. 440]. Высокой остаётся и частота вирусного гепатита С: в отечественной когорте «у 90% больных выявлены антитела к вирусу гепатита С, у 3 больных - ВИЧ-инфекция» [33, с. 70-74], а в региональном исследовании «хронический вирусный гепатит С выявлен у 43,1%, гипертоническая болезнь - у 27,9% больных» [5, с. 374-385]. По мере старения когорты меняется структура сопутствующей патологии: «Ожидаемая продолжительность жизни лиц с гемофилией в настоящее время приближается к таковой в общей мужской популяции» [112, p. 5256], и потому «возраст-ассоциированные сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые болезни и рак, приобретают всё большее значение в дополнение к специфическим для гемофилии проблемам, таким как артропатия, хроническая боль и гемотрансмиссивные инфекции» [112, p. 5257]. Этот сдвиг подтверждают и другие авторы: «Пожилые лица с гемофилией всё чаще страдают возраст-ассоциированными сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые болезни и рак» [90, p. 524]. Данные Нидерландского когортного исследования смертности (2001-2018) показали, что «ожидаемая продолжительность жизни лиц с гемофилией приблизилась к таковой в общей мужской популяции, однако остаётся более низкой у больных с тяжёлой гемофилией» [96]. Вместе с тем возрастание среднего возраста больных выводит на первый план и проблему хронической боли и психоэмоциональных расстройств: по данным 11-летнего Скандинавского регистра, охватившего более 3000 больных, отмечено «высокое потребление обезболивающих, антидепрессантов и противотревожных препаратов при гемофилии» [139]. Масштаб бремени заболевания именно в развивающихся странах был впервые измерен в международном эпидемиологическом исследовании HAEMOcare [95] которого особенно релевантны для Республики Таджикистан.

Клинические особенности гемофилии в Республике Таджикистан определяются как общими закономерностями заболевания, так и специфическими региональными факторами, среди которых ведущее значение имеет жаркий сухой климат. По данным профильного исследования кафедры

внутренних болезней № 3 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, «жаркий климат является фактором риска развития осложнений, частота которых возрастает с увеличением тяжести состояния патологии» [42, раздел «Результаты»]. Сопряжённая публикация того же авторского коллектива обобщает распространённость, факторы риска, основные клинические проявления и ведущие осложнения гемофилии на современном этапе [41]. Изучение сезонной динамики выявило отчётливую зависимость структуры осложнений от температурного режима: «Изучение структуры осложнений гемофилии показало, что гемоартрозы (79,0% и 17,0%), гематома мягких тканей (77,0% и 15,0%) и спонтанные кровотечения (67,0% и 15,0%) являлись самыми частыми осложнениями в жаркий период года по отношению к холодному периоду года, тогда как субконъюнктивальные кровоизлияния (37,0% и 7,0%), внутричерепные кровоизлияния (23,0% и 3,0)» [42, раздел «Результаты»]. Полученное распределение хорошо согласуется с мировыми данными о доминировании гемартрозов и гематом мягких тканей в структуре геморрагического синдрома, однако абсолютные значения частоты осложнений в жаркий период оказываются существенно выше, что подчёркивает роль климатического фактора. Авторами детально проанализированы факторы риска ведущего осложнения: «Факторами риска развития гемартроза при гемофилии "А" и "В" явились: 1. внезапные внутрисуставные кровотечения (93,0% и 47,0%); 2. небольшие травмы, сопровождающиеся кровотечением, поражением хряща и синовиальной оболочки (91,0% и 33,0%) тяжёлое течение гемофилии (77% и 27,0%); наследственный фактор (77,0% и 37,0%)» [42, раздел «Результаты»]. Таким образом, структура осложнений гемофилии в Республике Таджикистан в целом воспроизводит универсальную закономерность - преобладание гемартрозов и гематом мягких тканей, что соответствует положению международных и российских руководств [16, с. 6; 138, Chapter 10], но приобретает выраженную региональную специфику за счёт климатически обусловленного роста частоты кровотечений в жаркий период года.

1.4. Диагностика, лечение и организация помощи больным гемофилией (с учётом ситуации в Республике Таджикистан)

Современная помощь больным гемофилией опирается на два основания - точную клинико-лабораторную диагностику и патогенетически обоснованную заместительную (либо нефакторную) терапию в рамках специализированной мультидисциплинарной модели. Обзор всего спектра этих методов необходим для оценки разрыва между эталонными подходами и реальной практикой оказания помощи в Республике Таджикистан. Современные аспекты изучения гемофилии А, включая вопросы диагностики и терапии, обобщены в обзорных работах [48], а базовые сведения о заболевании систематизированы в учебных пособиях по гемофилии [1].

Диагностика гемофилии: клинико-лабораторные критерии. Диагностический поиск начинается с клинической оценки - характерного гематомного типа кровоточивости, отягощённого семейного анамнеза по мужской линии и раннего дебюта геморрагий, однако окончательный диагноз является лабораторно-генетическим. Действующие клинические рекомендации Российской Федерации формулируют критерии чётко: заболевание подтверждается при наличии «- снижение активности F VIII/F IX ниже 50%; - наличие мутаций генов F VIII или F IX» [16, с. 5]. Тот же документ характеризует структуру когорты больных, указывая, что «около 60-70% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций)» [16, с. 6]. Двойственную природу диагноза подчёркивают и обзоры педиатрической практики: «диагностика требует обязательного генетического подтверждения либо лабораторного подтверждения снижения концентрации фактора VIII для гемофилии А и фактора IX для гемофилии В» [17]. Клинический этап лишь формирует показания к целенаправленному лабораторному обследованию, определяющему форму и тяжесть заболевания. Актуальность ранней диагностики и терапевтического мониторинга

коагулопатий, включая гемофилию, подчёркнута и для соседнего Узбекистана, где Z.M. Ruziyev акцентирует внимание на «трудности ранней диагностики и терапевтического мониторинга» при гемофилии и других коагулопатиях [132].

Лабораторные методы диагностики. Алгоритм строится по принципу последовательного сужения поиска - от скрининга гемостаза к количественной оценке активности фактора и, при необходимости, к выявлению ингибитора. На скрининговом этапе, согласно обзору ключевых положений отечественных рекомендаций, «пациентам с подозрением на гемофилию рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), с обязательным включением следующих параметров: активированное частичное тромбопластиновое время» [47]. Изолированное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при нормальных протромбиновом времени и фибриногене - характерное, хотя и неспецифическое, указание на дефицит факторов внутреннего пути. Верифицирующим этапом служит количественное определение активности факторов VIII и IX. Как подчёркивают A.E. Bowyer и R.C. Gosselin, «точное измерение активности фактора VIII и фактора IX имеет основополагающее значение для диагностики, классификации и ведения гемофилии» [78]. При этом принципиальное методологическое значение имеет выбор метода определения активности. В работах группы S. Kitchen убедительно показано, что «использование единственной методики анализа может приводить к неверной классификации тяжести гемофилии А», в связи с чем «для полной фенотипической характеристики гемофилии А необходимы как одностадийный, так и хромогенный методы определения FVIII» [103]. Расхождение результатов одностадийного (клоттингового) и хромогенного методов особенно значимо при лёгких формах: «расхождение между результатами одностадийного и хромогенного методов определения фактора VIII наблюдалось у значительной доли больных лёгкой гемофилией А» [79]. Отдельную задачу составляет выявление ингибиторов - нейтрализующих аллоантител к введённому фактору; их количественная оценка проводится

методом Бетезда в модификации Нимегена с выражением титра в единицах Бетезда (БЕ). Особые требования к контролю предъявляет нефакторная терапия: «для пациентов, получающих эмицизумаб, при определении активности FVIII и титра ингибитора FVIII рекомендуется использовать хромогенный метод с бычьими факторами крови» [47], поскольку эмицизумаб искажает результаты стандартных клоттинговых тестов.

Молекулярно-генетическая диагностика. Генетическое исследование завершает диагностический процесс, обеспечивая идентификацию причинной мутации, прогнозирование риска осложнений и возможность семейного консультирования. Как отмечают A. Pavlova, J. Oldenburg и соавт., «тяжесть заболевания зависит от степени снижения уровней активности коагуляционного F VIII или F IX, что определяется типом патогенных вариантов в генах, кодирующих эти два фактора (F VIII и F IX соответственно)», а само генетическое тестирование «имеет значение для выявления носительства, пренатальной диагностики, прогнозирования риска ингибиторов и генетического консультирования» [122]. Результативность современного генотипирования весьма высока: по данным проекта My Life, Our Future, «генетический анализ генов F VIII и F IX позволяет выявить причинные мутации более чем у 95% больных» [105]. Прогностическое значение молекулярного диагноза наглядно демонстрирует метаанализ S.C. Gouw, H.M. van den Berg, J. Oldenburg и соавт., согласно которому «риск развития ингибиторов был наибольшим у больных с крупными делециями и нонсенс-мутациями и более низким у больных с миссенс-мутациями и малыми делециями/вставками», а «тип мутации гена F VIII является основным детерминантом риска развития ингибиторов при тяжёлой гемофилии А» [92]. Сходные результаты в отношении роли интенсивности лечения в формировании ингибиторов у детей получены S.C. Gouw и соавт. [94], а сравнительная частота развития ингибиторов при применении плазматических и рекомбинантных концентратов фактора VIII проанализирована в систематическом обзоре A. Iorio и соавт. [99].

Заместительная терапия: концентраты факторов VIII и IX. Патогенетической основой лечения гемофилии остаётся восполнение дефицитного фактора свёртывания. В национальных рекомендациях НМИЦ гематологии подчёркивается: «в основе лечения больных неосложненной формой гемофилии лежит специфическая [заместительная терапия]» [23]. Аналогичным образом фундаментальное руководство по детской гематологии определяет «основная лечебная стратегия - проведение заместительной терапии препаратами, содержащими недостающие факторы свёртывания крови» [21]. Терапия осуществляется концентратами фактора VIII (при гемофилии А) и фактора IX (при гемофилии В) плазматического или рекомбинантного происхождения. Клинические рекомендации РФ регламентируют режимы дозирования профилактики гемофилии А, указывая, что «октоког альфа детям младше 6 лет 20-50 МЕ/кг 3-4 раза в неделю; FVIII 25-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю» [16, с. 12]. Особенности терапии гемофилии В связаны как с более длительным периодом полувыведения фактора IX, так и с ограниченностью терапевтического арсенала. Как отмечают Н.И. Зозуля и соавт., «гемофилия В - дефицит фактора свертывания крови IX (F IX) - наряду с гемофилией А и болезнью Виллебранда - является одной из наиболее часто встречающихся наследственных коагулопатий», при этом «арсенал лекарственных препаратов для лечения гемофилии В существенно меньше по сравнению с гемофилией А, в связи с чем появление новых препаратов для терапии дефицита F IX имеет большое практическое значение» [31]. Принципиальное значение имеет адекватность дозирования: как подчёркнуто в клинических рекомендациях, «использование неадекватно низкой дозы и несоблюдение режима введения приводит к снижению эффективности, ухудшению состояния и увеличению расхода препарата» [16]. Для персонализации режимов профилактики всё шире применяется фармакокинетический подход, позволяющий достигать оптимальной остаточной активности фактора VIII [24]. При гемофилии В перспективным направлением является использование пролонгированных препаратов фактора

IX, позволяющих сократить частоту введений [50]. Отечественный опыт применения рекомбинантных концентратов фактора VIII, в частности препарата «Адвейт», описан в клинической практике лечения больных гемофилией А [9].

Профилактическое лечение против терапии «по требованию». Ключевым водоразделом тактики ведения является выбор между регулярной (профилактической) заместительной терапией и введением фактора по факту кровотечения («по требованию»). Профилактическая терапия, по определению белорусского клинического протокола, направлена на достижение «повышения качества жизни, сопоставимого с таковым у лиц без гемофилии», тогда как «лечение по требованию - парентеральное введение концентратов факторов свертывания крови (КФСК) по факту возникновения кровотечения с целью его остановки» [46]. Доказательной вершиной обоснования профилактики стало РКИ M.J. Manco-Johnson и соавт. (Joint Outcome Study, 2007), в котором дети группы профилактики «получали инфузии 25 МЕ фактора VIII на килограмм массы тела через день» [111]. Его результаты были однозначны: «у 93% пациентов группы профилактики и у 55% группы эпизодической терапии структура индексных суставов по данным МРТ считалась нормальной (P=0,006)», а «относительный риск выявляемого по МРТ поражения суставов при эпизодической терапии по сравнению с профилактикой составил 6,1 (95% доверительный интервал 1,5–24,4)» [111]. Значимы и сроки начала профилактики: в работе K. Fischer и соавт. показано, что «отсрочка профилактики была связана с увеличением кровоточивости и большей выраженностью артропатии в последующей жизни», откуда следует вывод, что «раннее начало профилактики важно для оптимальной защиты суставов» [89]. В отечественной практике различают виды профилактики по срокам её начала: «профилактическая терапия, которая начинается до 2 лет жизни или сразу после развития первого гемартроза, называется первичной» [64, с. 12]. Оборотной стороной профилактики являются её значительные издержки, критичные для стран с ограниченными ресурсами. Международное сравнение

K. Fischer и соавт. показало, что «длительная профилактика по голландскому режиму средних доз показала несколько худший клинический исход, но была связана со значительно меньшими затратами, чем шведский режим высоких доз» [88], а моделирование той же группы установило, что «экономическая эффективность профилактики сильно зависела от дозы и возраста, в котором была начата профилактика» [87]. Эти данные обосновывают правомерность применения режимов промежуточных доз в ресурсно-ограниченных системах здравоохранения, к числу которых относится и таджикская. Обобщая перспективы развития профилактики, A. Bátorová и соавт. формулируют «экспертное мнение о современных и будущих методах профилактической терапии, направленных на улучшение защиты лиц с гемофилией А» [71], подчёркивая тенденцию к повышению целевых уровней активности фактора и индивидуализацию терапии.

Ингибиторная форма и её терапия. Наиболее серьёзным осложнением заместительной терапии является образование ингибиторов. Как отмечается в отечественном учебном пособии, «важной клинической проблемой по-прежнему остается возникновение в процессе лечения ингибиторов - антител к F VIII или F IX», для преодоления которых «разработаны специальные протоколы индукции (создания) иммунной толерантно[сти]» [57]. Терапия ингибиторной формы решает две задачи - купирование текущих кровотечений и эрадикацию самого ингибитора. Для остановки кровотечений применяют шунтирующие препараты - активированный протромбиновый комплекс и рекомбинантный активированный фактор VII, действие которых обходит заблокированное звено каскада. Радикальным же методом устранения ингибитора остаётся индукция иммунной толерантности (ИИТ). По международному консенсусу D.M. DiMichele, C.R.M. Hay и соавт., «индукция иммунной толерантности остаётся единственной доказанной стратегией эрадикации ингибиторов у больных гемофилией А», причём «как высокодозные, так и низкодозные режимы ИИТ способны обеспечить толерантность при различиях во времени достижения успеха и стоимости» [84].

В отечественной практике, как указывает П.В. Свирин и соавт., «наибольшее распространение получили две схемы ИИТ: в низких дозах (50-100 МЕ/кг три раза в неделю) и высоких дозах (100-150 МЕ/кг два раза в день)» [60]. Эффективность метода при соблюдении протокола высока: «ИИТ с применением плазменных ПФVIII, содержащих фВ, - эффективный инструмент элиминации ингибитора, позволяющий добиваться устойчивого положительного эффекта у большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии А» [60]. Однако ИИТ является длительным (месяцы и годы) и чрезвычайно затратным методом, требующим бесперебойного снабжения препаратами и специализированного лабораторного контроля, что делает её практически недоступной в условиях дефицита факторной терапии. Вопросы диагностики и лечения ингибиторной формы гемофилии детально проработаны в диссертационном исследовании Н.И. Зозули [29], а алгоритмы профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В у детей первых лет жизни регламентированы специальными рекомендациями [2]. Современные возможности нефакторной терапии при ингибиторной форме обобщены в отдельном обзоре [44].

Эмицизумаб - нефакторная терапия. Эмицизумаб - биспецифическое моноклональное антитело, имитирующее кофакторную функцию активированного фактора VIII, - существенно изменил тактику ведения больных гемофилией А. Как указывают Т.А. Андреева, Н.И. Зозуля и соавт., «эмицизумаб был одобрен в России для профилактики кровотечений у больных гемофилией А (ГА) с ингибиторами фактора VIII (F VIII) в 2018 г. и тяжелой формой ГА без ингибиторов F VIII в 2019 г.» [4, с. 267]. Препарат вводится подкожно: «терапию эмицизумабом начинают с введения нагрузочной дозы 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4 недель» [4, с. 268]. Регистрационные исследования серии HAVEN продемонстрировали высокую эффективность препарата. В исследовании HAVEN 1 (J. Oldenburg и соавт.) у больных с ингибиторами «годовая частота кровотечений составила 2,9 эпизода у участников получавших профилактику

эмицизумабом против 23,3 эпизода у не получавших профилактику , что составляет значимое различие в 87% в пользу профилактики эмицизумабом» [117]; при этом было выявлено, что «тромботическая микроангиопатия и тромбоз были зарегистрированы у 2 участников каждый которые получали множественные инфузии активированного концентрата протромбинового комплекса» [117], что определило необходимость снижения доз шунтирующих препаратов. В исследовании HAVEN 3 (J. Mahlangu и соавт.) у больных без ингибиторов «годовая частота кровотечений составила 1,5 эпизода у участников, получавших профилактику эмицизумабом еженедельно, и 1,3 эпизода каждые две недели по сравнению с 38,2 эпизода без профилактики» [110]. Педиатрическое исследование HAVEN 2 (G. Young и соавт.) показало, что «профилактика эмицизумабом обеспечила низкую годовую частоту кровотечений у детей с гемофилией А и ингибиторами» с «снижение частоты кровотечений на 99% при применении эмицизумаба по сравнению с предшествующей профилактикой шунтирующими препаратами» [145]. Объединённый долгосрочный анализ HAVEN 1-4 (M.U. Callaghan и соавт.) подтвердил устойчивость эффекта: «за медианный период эффективности 120,4 недели модельная годовая частота кровотечений (ABR) для леченых кровотечений составила 1,4 и у 82,4% участников было 0 леченых кровотечений» [80]. Подкожный путь введения и высокая эффективность делают эмицизумаб оптимальным препаратом, особенно для детей и для систем здравоохранения с ограниченным венозным доступом и логистикой. Отечественный опыт подтверждает эти данные: у детей с ингибиторной формой гемофилии А на фоне терапии эмицизумабом отмечено снижение частоты кровотечений [27]. Особые вопросы возникают при оказании хирургической помощи пациентам, получающим эмицизумаб, которые регламентированы резолюцией совета экспертов [55].

Генная терапия гемофилии. Наиболее радикальным направлением стала однократная генная терапия на основе аденоассоциированных вирусных векторов, обеспечивающая эндогенную выработку дефицитного фактора. При

гемофилии А применяют валоктокоген роксапарвовек: по данным исследования GENEr8-1 (M.C. Ozelo и соавт.), «средние годовые показатели применения концентрата фактора VIII и леченых кровотечений после 4-й недели снизились после инфузии на 98,6% и 83,8% соответственно (P<0,001 для обоих сравнений)» [120], а «у 132 участников, отрицательных по вирусу иммунодефицита человека, средний уровень активности фактора VIII на 49–52-й неделях повысился на 41,9 МЕ на децилитр» [120]; вместе с тем «повышение уровней аланинаминотрансферазы отмечалось у 115 из 134 участников (85,8%) и купировалось иммуносупрессантами» [120]. При гемофилии В применяют этранаког дезапарвовек: в исследовании HOPE-B (S.W. Pipe и соавт.) «годовая частота кровотечений снизилась с 4,19 до 1,51 , отношение частот 0,36 , что демонстрирует не меньшую и превосходящую эффективность этранаког дезапарвовека» [125], а долгосрочные данные показали, что «защита от кровотечений и повышенная активность фактора IX сохранялись в течение 24 месяцев после однократной инфузии этранаког дезапарвовека» [82]. Помимо клинической эффективности, генная терапия улучшает качество жизни: по данным анализа исследования GENEr8-1, M.C. Ozelo и соавт. описали «связанное со здоровьем качество жизни после генной терапии валоктокоген роксапарвовеком» у больных гемофилией А [119].

Ортопедическое лечение осложнений. Хроническая гемофилическая артропатия, формирующаяся вследствие рецидивирующих гемартрозов, определяет инвалидизацию больных и требует ортопедического вмешательства. Как отмечают E.C. Rodriguez-Merchan и L.A. Valentino, «рецидивирующие гемартрозы приводят к хроническому гемофилическому синовиту и в конечном итоге к гемофилической артропатии» [130]. Спектр ортопедической помощи включает синовэктомию, коррекцию контрактур и эндопротезирование суставов, однако авторы подчёркивают приоритет профилактики: «первичная профилактика является наиболее эффективным способом предупреждения гемофилической артропатии» [130]. Отечественные рекомендации формулируют тот же принцип: «в основе профилактики развития хронической

артропатии - адекватная и своевременная заместительная терапия концентратами факторов свёртывания крови» [64, с. 30].

Организация помощи в мире и в Российской Федерации. Международным эталоном организации помощи служат рекомендации Всемирной федерации гемофилии (ВФГ). Согласно документу A. Srivastava и соавт. (3-е издание), «каждая страна должна иметь национальный регистр больных гемофилией со стандартизованным сбором данных всеми центрами гемофилии и централизованным управлением со стороны уполномоченного национального органа либо участвовать в межнациональном или международном регистре» [138]. Регистры служат основой рационального распределения ресурсов, поскольку используются «для обоснования распределения ресурсов, поддержки совершенствования служб оказания помощи и содействия сотрудничеству между центрами» [138]. Национальные рекомендации НМИЦ гематологии подчёркивают ценность комплексного подхода: «комплексный подход к лечению пациентов с гемофилией улучшает физическое и психологическое здоровье, качество жизни, снижает частоту [кровотечений]» [23]. Показательна российская модель лекарственного обеспечения в рамках программы «Высокозатратные нозологии» (ВЗН). По оценке А.Г. Румянцева, благодаря профилактике «дети чаще всего получают профилактическую терапию: чтобы избежать кровотечений, они получают факторы обычно 3 раза в неделю. Это позволило уменьшить количество госпитализаций у детей в 28 раз и почти полностью избавиться от гемартрозов» [59]. Централизованное закупочное обеспечение при численности около 9000 больных в РФ [67] превратило профилактику в реальный стандарт лечения - модель, недостижимая при отсутствии выделенного государственного финансирования. Нормативную основу отечественной модели составляют национальный стандарт ведения больных гемофилией (ГОСТ Р 52600.3-2008) [19], протоколы ведения больных «Гемофилия», утверждённые МЗиСР РФ [53; 52], а также клинические рекомендации НОДГО по диагностике и лечению коагулопатий [37], обеспечивающие единые подходы к диагностике и терапии.

Организация помощи в Республике Таджикистан и Центральной Азии. Ситуация с оказанием помощи больным гемофилией в Республике Таджикистан существенно отличается от описанных эталонных моделей и характеризуется рядом системных проблем. По данным А.Н. Мухторзода и соавт., «в Республике Таджикистан на 2024 год всего зарегистрировано 773 больных с гемофилией в возрасте от 1-го года до 46 лет и старше, уровень распространённости составляет 0,754 в расчёте на 100 тыс. населения» [42], что почти на порядок ниже среднемировых оценок ВФГ и указывает на вероятную значительную гиподиагностику. Диагностическая база сосредоточена преимущественно в Республиканском научном центре крови Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ, тогда как молекулярно-генетическое подтверждение и определение ингибиторов методом Бетезда-Нимегена в стране практически недоступны. Ключевой проблемой остаётся дефицит факторной терапии: профилактическое лечение как стандарт помощи фактически не реализовано, а обеспечение носит преимущественно эпизодический характер («по требованию»), что предопределяет высокую частоту гемартрозов и раннюю инвалидизацию - в том числе усугубляемую, по наблюдениям в РТ, «жарким и сухим климатом» и высокой долей тяжёлых форм [42]. Национальная государственная программа обеспечения больных гемофилией, аналогичная российской программе ВЗН, в республике отсутствует, а значительную роль в защите прав пациентов и координации помощи взяла на себя созданная в 2017 г. общественная организация «Гемофилия». Важным шагом стало вовлечение страны в международные программы поддержки: как сообщает ВФГ, «в 2022 году в стране была запущена инициатива ВФГ Cornerstone для устранения разрыва в диагностике и лечении путём предоставления поддержки, экспертизы и обучения», при этом было признано, что «нехватка адекватной медицинской помощи и доступа к препаратам для лечения, малая продолжительность жизни, поражение суставов среди молодёжи и другие проблемы преследуют лиц с нарушениями свёртывания крови в Таджикистане», а Министерство здравоохранения

приняло обязательство «создать лабораторию, специализирующуюся на нарушениях свёртывания крови, в Национальном медицинском центре „Шифобахш“ в Душанбе» [116]. Опыт соседних стран Центральной Азии показывает, что первым шагом к системной помощи становится нормативно-методическая база: в Кыргызской Республике под руководством академика А.Р. Раимжанова принято национальное клиническое руководство, определяющее гемофилию как «наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII или IX» [22, с. 8]; аналогичный клинический протокол действует в Республике Казахстан [43]. В Республике Таджикистан подобного национального клинического документа, регистра пациентов и специализированных центров гемофилии, построенных по модели ВОЗ/ВФГ, пока не создано. Таким образом, обеспечение больных гемофилией в РТ требует комплексного решения: разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, создания единого регистра пациентов, налаживания современной лабораторной диагностики, устойчивого государственного финансирования заместительной терапии и формирования специализированных центров гемофилии. Обоснование этих приоритетов на основе достоверных клинико-эпидемиологических данных о больных гемофилией в Республике Таджикистан и составляет цель настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала исследования

Диссертационная работа проведена на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, на базе гематологического отделения ГУ НМЦ РТ, консультативной поликлиники ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» и ОКБ им. Кутбиддинова Согдийской области за период с 2014 по 2024 гг.

Ретро и проспективно проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 773 пациентов с ГФ.

Были использованы отчётные документы МЗ и СЗН РТ о распространённости, заболеваемости и смертности от гемофилии.

Всего было регистрировано 773 пациента с гемофилией по различным регионам Республики Таджикистан (РТ) в возрасте от 1 года до 46 лет и старше. Среди них мужчины составили 758, женщины – 15 (рисунок 2.1).

Из 15 женщин у 11 оказались гемофилия А и у 4 пациенток зарегистрирована гемофилия В. Из 11 пациентов с гемофилией А – 4 оказались из Согдийской области в возрасте от 12 до 36 лет, 5 пациенток из Хатлонской области в возрасте от 35 до 59 лет и 2 из города Душанбе в возрасте от 35 до 37 лет, тогда как с гемофилией В оказались – 4 пациентки из районов Республиканского подчинения в возрасте от 39 - 69 лет.

Таким образом, у женщин случаи гемофилии преимущественно диагностировались в возрасте старше 18 лет, тогда как у мужчин заболевание распределено более равномерно по детским и подростковым возрастным группам.

Критерии включения:

1. Пациенты с подтверждённым диагнозом гемофилия (А или В).
2. Наличие клинико-лабораторных данных (уровни факторов VIII или IX).
3. Пациенты, обследованные и лечившиеся в Национальном медицинском центре Республики Таджикистан и Областной клинической больнице имени Кутбиддинова Согдийской области в 2014–2024 гг.
4. Возраст пациентов от 1 года и старше.
5.

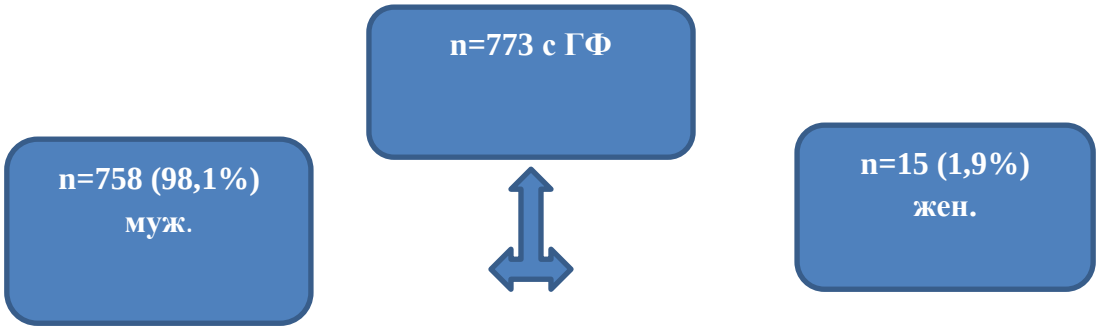

Рисунок 2.1. Распределение пациентов с гемофилией в зависимости от половой принадлежности

Как видно на рисунке 2.1, ГФ в основном встречалась среди мужчин по сравнению с женщинами.

С гемофилией «А» составили 615 человек (79,6%), с гемофилией «В» - 158 чел. (20,4%) и с гемофилией «С» не регистрировались (рисунок 2.2).

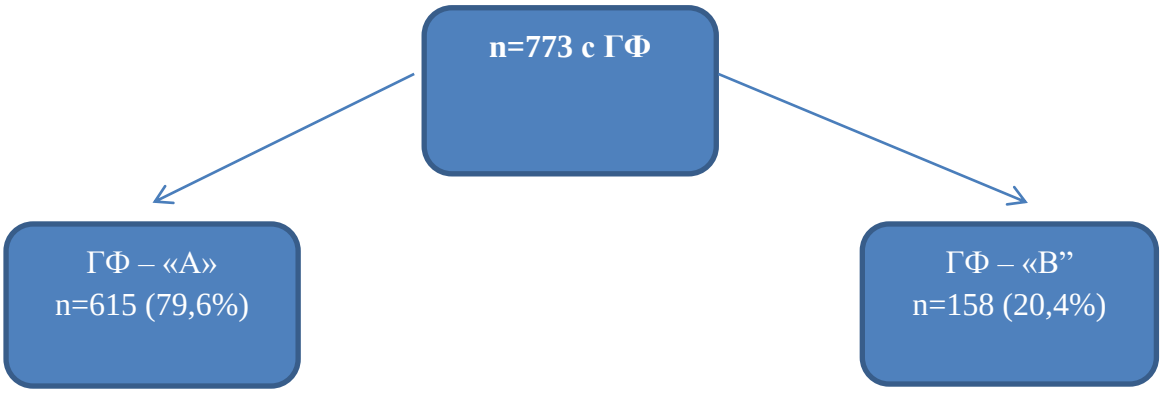

Рисунок 2.2. Распределение пациентов с гемофилией в зависимости от их формы

Критерии исключения:

1. Другие геморрагические заболевания, не связанные с гемофилией.
2. Отсутствие подтверждённых лабораторных данных.
3. Неполная медицинская документация.

Распределение больных с гемофилией по возрастно-половому аспекту по классификации ВОЗ (WHO) представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Распределение пациентов с гемофилией по возрастно-половым аспектам по классификации ВОЗ (WHO)

Возраст (лет)	Мужчины, абс. 758		Женщины, абс.15		Всего, абс. 773(100%)	
	абс.	%	абс.	%		
Распределение детского контингента по возрасту:						
Дети раннего возраста (1–3 лет)	55	7,3	0	0	55	7,1
Дети дошкольного возраста (3–6 лет)	63	8,3	0	0	63	8,2
Дети школьного возраста (6–10 лет)	87	11,5	1	6,7	88	11,4
Средний школьный (11-14 лет)	36	4,7	**0**	0	36	4,7
Подростки (15–17 лет)	70	9,2	0	0	70	9,0
Всего:	311	41,0	1	6,7	**312**	40,4
Распределение взрослого контингента больных:						
Молодой возраст (18–44 лет)	289	38,1	10	66,7	299	38,6
Средний возраст (45-59 лет)	73	9,6	0	0	73	9,4
Пожилой возраст (60-74 года)	85	11,2	4	26,7	89	11,5
Всего:	447	59,0	14	93,3	**461**	59,6
Итого:	758	100,0	15	100,0	773	100.0
P		<0,001				

Примечание: для оценки различий в распределении пациентов по возрастным группам между мужчинами и женщинами применён критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,001$.

Как показано в таблице 2.1, возрастно-половая структура пациентов демонстрирует значимые различия между группами (P <0,001).

Как видно из таблицы 2.1, в исследуемой выборке отсутствовали новорождённые (0–28 дней), в том числе раннего неонатального периода (0–7 дней), а также дети грудного возраста (1 месяц – 1 год) (0%), что, вероятно, связано с поздней диагностикой заболевания или направлением таких пациентов в специализированные неонатальные центры. Кроме того, среди взрослого контингента пациенты старческого возраста (75–89 лет) и долгожители (старше 90 лет) не выявлены.

В исследуемой когорте преобладали мужчины – 758 (98,1%), тогда как женщины составили лишь 15 (1,9%), что соответствует Х-сцепленному типу наследования гемофилии.

Общее число детей и подростков составило 312 пациентов (40,4% от общего числа). Среди них практически все пациенты были мужского пола —

311 (41,0% всех мужчин), тогда как доля девочек была минимальной — 1 случай (6,7% среди женщин).

Наибольшая доля в детской группе приходилась на детей школьного возраста (6–10 лет) — 88 пациентов (11,4%), среди которых 87 (98,9%) составляли мальчики и 1 (1,1%) — девочка. Данное распределение, вероятно, обусловлено повышением физической активности в этом возрасте и, как следствие, более частым проявлением геморрагического синдрома в условиях школьной нагрузки.

Дети раннего возраста (1–3 лет) составили 55 случаев (7,1%), все пациенты были мужского пола. Дети дошкольного возраста (3–6 лет) были представлены 63 пациентами (8,2%), также исключительно мальчиками. Наибольшую долю среди детского контингента составили дети школьного возраста (6–10 лет) — 88 пациентов (11,4%), среди которых зарегистрирована одна девочка с гемофилией. Средний школьный возраст (11–14 лет) был представлен 36 пациентами (4,7%), все — мужского пола. Подростки (15–17 лет) составили 70 пациентов (9,0%), также исключительно мужского пола.

Среди взрослого контингента (n=461; 59,6% от общего числа обследованных) преобладали пациенты молодого возраста (18–44 лет) — 299 (38,7%). При этом в данной группе отмечалось наибольшее представительство женщин — 10 (66,7% от всех женщин). Пациенты пожилого возраста (60–74 года) составили 89 (11,5%), из них женщины — 4 (26,7%). Лица среднего возраста (45–59 лет) встречались реже — 73 (9,4%) и были представлены исключительно мужчинами.

В целом среди взрослых пациентов значительно преобладали мужчины — 447 (59,0%) против 14 (93,3% в структуре женщин), при этом статистически значимые различия в возрастно-половом распределении ($p < 0,001$) указывают на неравномерное представительство возрастных групп, особенно за счёт концентрации женщин в молодом и пожилом возрасте.

При сравнении распределения пациентов по возрастным группам между мужчинами и женщинами выявлены статистически значимые различия (χ^2 Пирсона,

p <0,001). Мужчины достоверно чаще выявлялись в детском и подростковом возрасте, тогда как у женщин преобладали взрослые и пожилые возрастные группы. Это указывает на принципиально различные эпидемиологические и клинические характеристики заболевания в зависимости от пола.

Таким образом, возрастно-половая структура пациентов с гемофилией характеризуется абсолютным преобладанием мужчин и значительной представленностью детского контингента. Статистически значимые различия в распределении возрастных групп между мужчинами и женщинами подтверждают Х-сцепленный характер заболевания и отражают особенности выявления и наблюдения пациентов в различных возрастных периодах

Из 773 пациентов с гемофилией взрослый контингент обследованных больных составил 461 человек, что соответствует 59,6% от общего числа пациентов. Анализ распределения по степени тяжести заболевания показал, что в данной группе преобладала среднетяжёлая форма гемофилии, которая была диагностирована у 63,1% пациентов. Тяжёлая форма заболевания встречалась почти в два раза реже и составила 28,9%, тогда как лёгкая форма гемофилии была выявлена лишь у 8,0% пациентов, что делает её наименее представленной среди всех форм (рисунок 2.3).

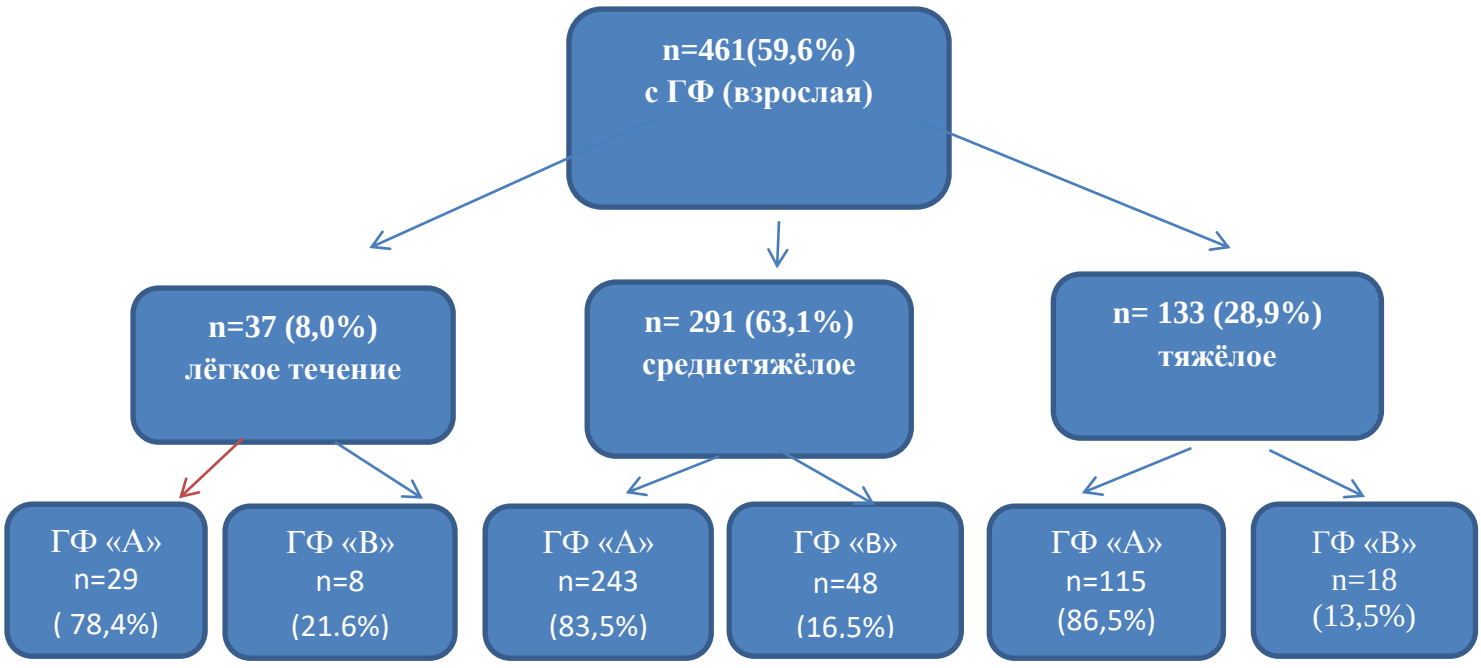

Рисунок 2.3. Распределение взрослых пациентов с гемофилией по тяжести течения заболевания и её формам

При анализе форм заболевания установлено, что во всех степенях тяжести преобладала гемофилия А, тогда как гемофилия В встречалась значительно реже, что соответствует общепринятым эпидемиологическим данным о доминировании дефицита фактора VIII над дефицитом фактора IX. При этом соотношение форм гемофилии сохранялось независимо от степени тяжести заболевания.

Как видно на рисунке 2.3, полученные результаты существенно отличаются от данных ряда отечественных и зарубежных исследований, в которых ведущая роль принадлежит лёгкой форме гемофилии.

Выявленное в настоящем исследовании преобладание среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания среди взрослых пациентов, проживающих в Республике Таджикистан, вероятно, обусловлено поздней диагностикой**,** ограниченной доступностью специализированной гематологической помощи, а также недостаточным охватом пациентов с лёгкими формами гемофилии**,** которые, ввиду редкости клинических проявлений, реже обращаются за медицинской помощью и остаются вне поля зрения специализированных регистров.

Таким образом, представленное распределение отражает реальные особенности выявляемости и медицинского наблюдения взрослых пациентов с гемофилией в условиях Республики Таджикистан и подчёркивает необходимость совершенствования системы ранней диагностики и диспансерного наблюдения, особенно у пациентов с лёгкими формами заболевания.

В исследование были включены 312 детей с гемофилией, из которых лёгкая степень тяжести заболевания выявлена у 52 пациентов (16,7%)**,** среднетяжёлая степень – у 147 пациентов (47,1%), а тяжёлая степень течения – у 113 пациентов (36,2%); при этом среди больных с лёгкой формой заболевания гемофилия А диагностирована у 17 детей (32,7%), гемофилия В – у 35 детей (67,3%), в группе со среднетяжёлым течением гемофилия А выявлена у 98 пациентов (66,7%), гемофилия В – у 49 пациентов (33,3%), тогда как среди пациентов с тяжёлым течением заболевания зарегистрированы исключительно

случаи гемофилии А (113; 100%), при отсутствии тяжёлых форм гемофилии В (рисунок 2.4).

Как показано на рисунке 2.4, в детском контингенте пациентов с гемофилией (n = 312) в структуре заболевания преобладали пациенты со среднетяжёлым (47,1%) и тяжёлым (36,2%) течением, тогда как лёгкие формы встречались значительно реже (16,7%). Гемофилия А преобладала среди пациентов с умеренной и тяжёлой степенью заболевания, тогда как при лёгкой степени относительная доля гемофилии В была выше; при этом при тяжёлом течении заболевания она регистрировалась исключительно в 100% случаев. Отсутствие тяжёлых форм гемофилии В может свидетельствовать об особенностях клинико-генетического течения данного варианта заболевания либо отражать специфику формирования исследуемого контингента пациентов.

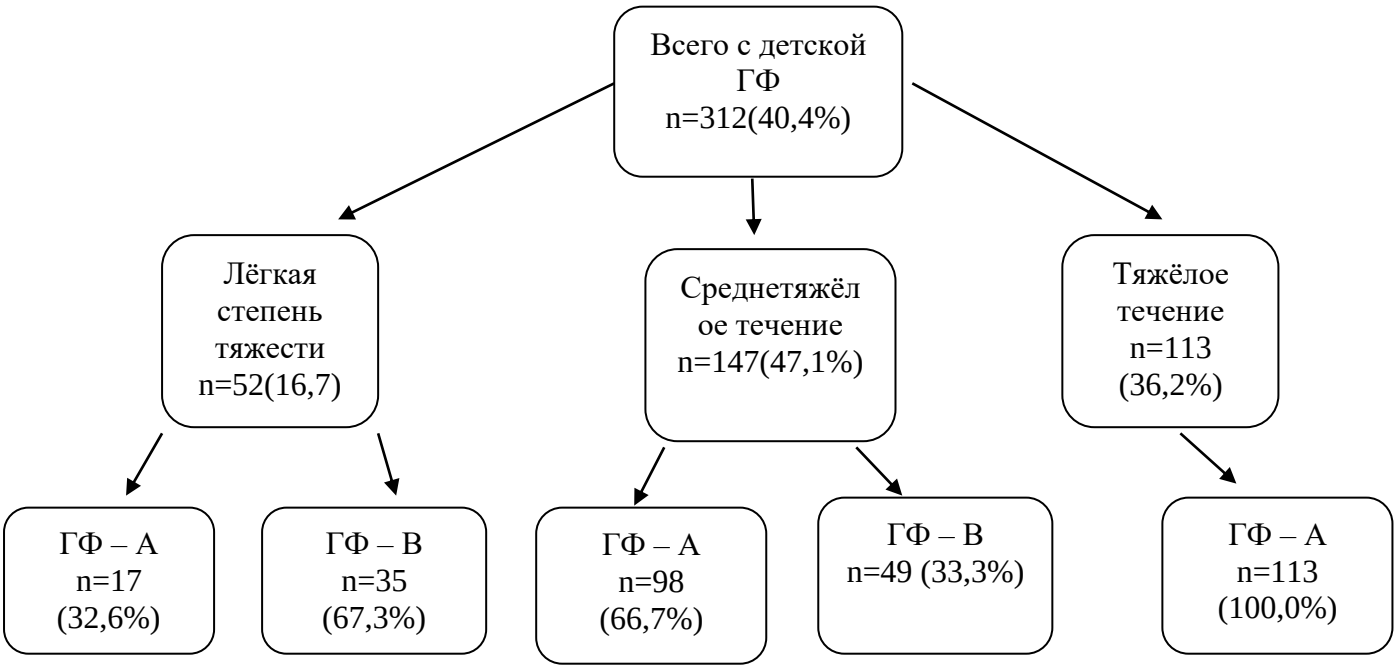

Рисунок. 2.4. Распределение пациентов с детской гемофилией по степени тяжести течения заболевания и его формам

Частота встречаемости гемофилии А и В среди сельского и городского населения представлена на рисунке 2.5.

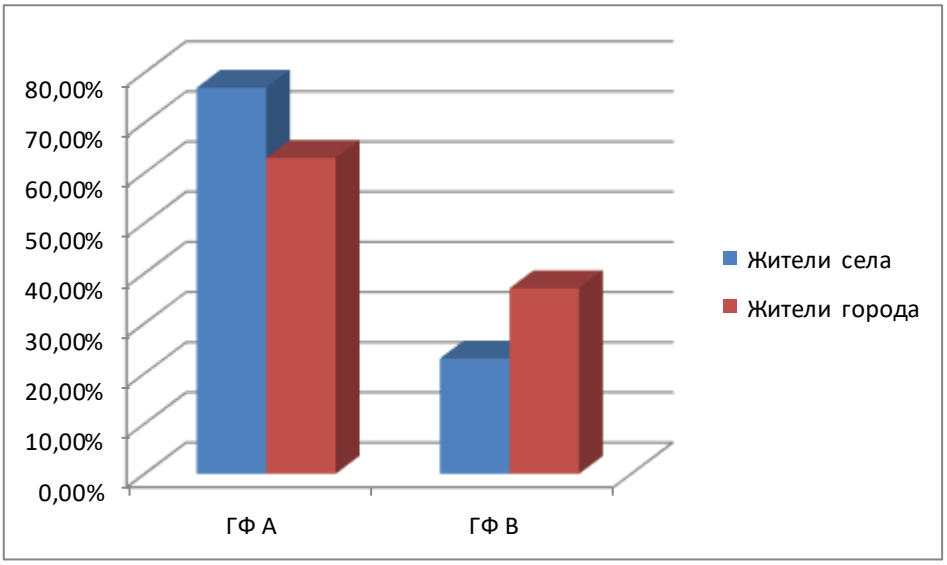

Рисунок 2.5. Частота встречаемости гемофилии А и В среди сельского и городского

На представленном рисунке 2.5 показана частота встречаемости гемофилии А и В среди сельского и городского населения. Среди больных гемофилией типа "А" – 77,0% составляют жители села, 23,0% – жители города. Это указывает на значительное преобладание сельского населения среди пациентов с гемофилией типа "А". Среди больных гемофилией типа "В" 63,0% составляют сельские жители, 37,0% – городские.

Таким образом, как при гемофилии типа "А", так и типа "В", наибольшая доля пациентов проживает в сельской местности (особенно выражено при типе "А" – 77%. Это может отражать либо более высокую распространённость заболевания в сельских регионах (возможно, из-за генетической предрасположенности и близкородственных браков), либо ограниченную доступность медицинской помощи, вследствие чего пациенты из города лучше диагностируются и лечатся, снижая выраженность манифестных форм. Жители села болеют в 1,7 раза чаще, чем города.

Критерии включения: наличие верифицированного диагноза гемофилии с гемартрозом в анамнезе, отсутствие других нозологических заболеваний суставов, согласие пациентов, отсутствие данных о противопоказаниях к проведению магнитно-резонансной томографии.

Критерии исключения: ассоциация гемофилической артропатии с другими нозологиями суставов, отказ больных от участия в исследовании, недопустимость проведения МРТ.

Верификация диагноза ставилась на основании классификации принятой МКБ-10.

2.2. Методы исследования

При гемофилии для диагностики и мониторинга состояния пациента проводили следующие исследования.

Общеклинические анализы:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма.

Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, мочевина и креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, железо, ферритин, уровень витамина Д.

Для определения дефицита факторов свёртывания используются **специфические коагулологические методы:** активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является ключевым показателем коагулограммы, который указывает на дефицит факторов VIII или IX. Определение АЧТВ проводилось с помощью набора реагентов «АЧТВ-Эл-тест» (Россия). Этот тест позволяет оценить внутренний путь свёртывания крови и применяется для диагностики коагулопатий, контроля терапии гепарином, а также для выявления других нарушений гемостаза.

Методика определения АЧТВ: забор крови – венозную кровь собирали в пробирку с цитратом натрия (антикоагулянтом), который связывает ионы кальция и предотвращает свёртывание. Далее проводилось центрифугирование плазмы для отделения от форменных элементов крови. Затем добавляли реагенты: каолин или эллаговую кислоту, которые активируют фактор XII (Хагемана), запуская внутренний путь коагуляции, фосфолипиды – заменяют роль тромбоцитов в процессе свёртывания, ионы кальция – необходимы для активации свёртывающих факторов (после удаления цитрата натрия), измеряли

время свёртывания, где фиксируется время от момента добавления кальция до образования фибринового сгустка. Нормальные значения АЧТВ: 25–35 секунд – норма для большинства лабораторий, увеличение времени указывает на риск кровотечений. Сокращение времени говорит о гиперкоагуляции и риске тромбозов.

При гемофилии факторы свёртывания (VIII, IX) определяли с помощью коагулологических и иммунохимических методов.

Коагулологическим методом оценивали активность факторов свёртывания в процентах относительно нормы. Метод одноэтапного дефицитного теста – наиболее распространённый способ. Основан на измерении времени свёртывания плазмы пациента в смеси с нормальной плазмой, лишённой исследуемого фактора. Сравнивается с контрольными образцами. Использовали для определения активности факторов VIII, IX.

Метод хромогенного субстрата – более точный метод. Чаще применяется для точной диагностики гемофилии А и В. Основан на специфическом расщеплении синтетического субстрата активированным фактором (VIIIa или IXa). Результат фиксируется по изменению окраски.

Иммунохимическим методом определяли концентрацию факторов свёртывания. Иммуноферментный анализ определяли количественное содержание антигена фактора VIII или IX.

Определяли протромбиновое время (ПВ) по Квику**:** с использованием тромбопластина с высоким индексом чувствительности из набора реагентов (Россия). ПВ – обычно оставалось в пределах нормы, так как протромбиновое время не было затронуто. ПВ обычно определяется с использованием одного из следующих методов: классический метод Квику – основан на добавлении тканевого тромбопластина и ионов кальция к плазме пациента, после чего измеряется время свёртывания. Этот метод широко применяется в клинической практике.

Тромбиновое время по Biggs определяли с использованием диагностического набора реагентов «Тромбо-тест» (Россия). Тромбиновое время (ТВ) – оценивало последние этапы свёртывания крови, а именно

превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина.

Принцип метода: к плазме крови пациента добавляется стандартное количество тромбина, и фиксируется время образования фибринового сгустка. В пробирку вносят 0,2 мл плазмы, добавляют 0,1 мл раствора тромбина (стандартной активности), засекают время свёртывания при температуре 37°С. Результат фиксируют в секундах. Нормальные значения: тромбиновое время составляет 14–21 секунду (может варьироваться в зависимости от используемых реактивов и лабораторных стандартов). Диагностическое значение: удлинение ТВ наблюдается при гипофибриногенемии и дисфибриногенемии, ДВС-синдроме, терапии гепарином или ингибиторами тромбина, при тяжёлых заболеваниях печени. Укорочение ТВ встречается реже, но может наблюдаться при повышенной концентрации фибриногена.

Фибриноген определяли методом Клаусса (коагулометрический метод), основанным на измерении времени свёртывания плазмы после добавления большого количества тромбина, что позволяет определить уровень фибриногена независимо от влияния других факторов свёртывания с использованием набора реагентов «Фибриноген-тест» (Россия);

Концентрацию D-димера определяли латекс-агглютинационным методом, основанным на агглютинации латексных частиц, покрытых моноклональными антителами к D-димеру. Интенсивность агглютинации оценивали турбидиметрически по изменению оптической плотности, которая прямо пропорциональна концентрации D-димера в исследуемой плазме.

Методика измерения: после добавления реагента с латексными частицами к исследуемой плазме происходит агглютинация, если в образце присутствует D-димер. Этот процесс оценивали турбидиметрически (по изменению оптической плотности). Чем выше концентрация D-димера, тем интенсивнее агглютинация и, соответственно, изменение оптических характеристик раствора.

Уровни факторов свёртывания

- Фактор VIII (при гемофилии А)
- Фактор IX (при гемофилии В)

- Фактор XI (при гемофилии С)

определяли одноступенчатым коагуляционным тестом**.**

Определяли ингибиторы к факторам свёртывания (Bethesda assay) – при подозрении на приобретённую гемофилию или развитие антител.

Генетическое тестирование проводили для выявления мутаций в генах F VIII (гемофилия А) или F IX (гемофилия В).

Исследовали показатели свёртывающей системы крови с выявлением уровня факторов VIII и IX. Коагуляционный фактор – VIII определен одностадийным методом, с применением плазмы, коагуляционного фактора VIII («Siemens», Германия);

- коагуляционный фактор – IX выявлен одностадийным методом, с использованием плазмы, коагуляционного фактора IX («Siemens», Германия).

Метод был использован в референсных лабораториях. Определяли активность факторов VIII и IX по скорости реакции с субстратами.

Диагностика ингибиторной формы гемофилии включала клиническое оценивание и специализированные лабораторные исследования. Клиническое подозрение формировалось при снижении эффективности заместительной терапии, учащении и утяжелении кровотечений, а также при отсутствии ожидаемого повышения уровня факторов VIII и IX после инфузии.

Для исключения и подтверждения ингибиторной формы гемофилии использовали двухэтапную коррекционную пробу. Первым этапом выполняли микс-тест: плазму пациента смешивали с нормальной плазмой в соотношении 1:1 и определяли АЧТВ. Отсутствие нормализации АЧТВ расценивали как признак возможного ингибитора.

Вторым этапом проводили инкубированный микс-тест, при котором смесь плазм инкубировали 1-2 часа при 37°С с последующим повторным измерением АЧТВ; удлинение показателя после инкубации свидетельствовало в пользу наличия ингибитора.

Для подтверждения ингибиторной формы и проведения специфических диагностических тестов пациенты с гемофилией были обследованы в

гематологических центрах Российской Федерации. Для подтверждения ингибиторной формы гемофилии и проведения специфических диагностических тестов выполняли количественное определение ингибиторов методом Bethesda и модифицированным Nijmegen–Bethesda тестом, измерение активности FVIII и FIX одноэтапным коагуляционным и хромогенным методами, а также определение специфических IgG-антител к факторам свёртывания с использованием иммуноферментного анализа.

Определяли уровень электролитов крови (натрий, калий, кальций, фосфор) колоро-фотометрическим методом, основанным на измерении интенсивности окраски раствора после взаимодействия определяемого вещества с химическим реактивом. Принцип метода заключался в том, что сначала подготовили исследуемую плазму или сыворотку крови. Затем добавляли реагенты: специфические химические вещества, вступающие в реакцию с ионами электролитов, образуя окрашенные комплексы. Далее измеряли абсорбции: фотометр фиксирует изменение оптической плотности, пропорциональное концентрации вещества в образце.

Натрий (Na^+) – определяли с использованием реактива, содержащего ион-специфические красители, или методом непрямой ионометрии.

Калий (K^+) – выявляли с помощью реакций с натриевой тетрафенилборатной солью, приводящей к образованию мутного осадка.

Кальций (Ca^{2+}) – определяли по окрашиванию в присутствии орто-крезолфталеина комплекса с кальцием.

Фосфор (P) – чаще всего применяли метод с молибдатом аммония, дающим сине-голубое окрашивание (реакция с фосфатами).

- **фактор Виллебранда** (vWF) определен иммунотурбидиметрическим способом на основе набора реагентов «vWFAg», производитель «Siemens» (Германия). Иммунотурбидиметрический способ основан на реакции антиген-антитело. При этом специфические антитела к фактору Виллебранда (vWF) связываются с молекулами vWF в образце крови, образуя иммунные комплексы, которые вызывают повышение мутности (оптической плотности)

раствора.

Методика: добавление реагентов (набор «vWFAg», Siemens, Германия), формирование иммунных комплексов между vWF и специфическими антителами, измерение оптической плотности с помощью автоматического анализатора, расчёт концентрации vWF на основании калибровочной кривой.

Оценивали степень болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), E. Huskisson, (1974): пациенту предлагалось оценить степень выраженности боли, ориентируясь на горизонтальную линию длиной 10 см, где 0 баллов соответствовали „отсутствию боли“, а 10 баллов – „максимально выраженной, невыносимой боли“. В интерпретации полученных результатов: 0 – „отсутствие боли“; 1,5–2,0 балла – „незначительная боль“; от 3,0 до 4,5 баллов – „умеренная боль“; ≥5,0 баллов – „сильная боль“; 7,0–8,5 баллов – „очень сильная боль“; 10 баллов – „невыносимая боль“.

Степень поражения суставов (индексом Ричи) определяли по количеству суставных поражений. Индекс Ричи – это количественная оценка воспалительного поражения суставов, основанная на пальпации и определении болезненности суставов. Используется для оценки тяжести артрита при гемофилии и других воспалительных заболеваниях суставов. Для этого каждый сустав оценивали по шкале от 0 до 3 в зависимости от выраженности болевой реакции при пальпации (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Балльная оценка выраженности болевой реакции при пальпации

Балл	Характер боли при пальпации
0	Боли нет
1	Боль при пальпации
2	Боль и гримаса пациента
3	Боль, сопровождающаяся гримасой и рефлекторным отдёргиванием конечности

Суммарный балл индекса Ричи определяется как сумма баллов по всем исследуемым суставам. Чем выше индекс, тем более выражено воспаление.

Диагностическая и лечебная пункция суставов. У пациентов с гемофилией при гемартрозах проводилась диагностическая и лечебная пункция суставов, включающая эвакуацию геморрагического содержимого и оценку его характера.

УЗИ суставов (ультрасонография) проводили 57 пациентам с гемофилией на аппарате «Aloka S8D-1100. Аппарат «Aloka S8D-1100» – высокочастотный УЗИ-сканер, обеспечивающий детализированную визуализацию мягких тканей и суставных структур. Оценка состояния суставов у пациентов с гемофилией, включая выявление гемартрозов, синовиальных изменений, гипертрофии синовиальной оболочки и дегенеративных изменений хряща. Исследовали коленные, локтевые, голеностопные, тазобедренные и плечевые суставы.

Основными УЗ-признаками гемофилической артропатии явились: гемартроз – наличие анэхогенной или гипоэхогенной жидкости в суставной полости, гипертрофия синовиальной оболочки – утолщение (>2 мм), гипоэхогенная или смешанная структура, фиброзные изменения – гиперэхогенные включения в синовиальной оболочке, хрящевые и костные изменения – снижение эхогенности суставного хряща, признаки эрозий, субхондрального склероза.

Денсинометрию с исследованием минеральной плотности костной ткани определяли в бедренных костях и в поясничных позвонках.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA, DEXA) – золотой стандарт для измерения плотности кости. Измеряли BMD в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и предплечье. Использовали два рентгеновских пучка разной энергии для оценки содержания кальция и других минералов. Наиболее точный метод для диагностики остеопороза.

КТ-денситометрия (QCT – количественная КТ) позволяет измерять BMD в трабекулярной и кортикальной кости отдельно. Используется реже из-за большей лучевой нагрузки.

Оценивали показатели стандартного отклонения (SD), на основание показателей роста, веса (Т-критерий), возраста (Z- критерий) (г/см^2).

Т-критерий (T-score) – сравнение плотности кости с молодой нормой (18-30 лет). Норма: ≥ -1,0, остеопения: от -1,0 до -2,5, остеопороз: ≤ -2,5, тяжёлый остеопороз: ≤ -2,5 + наличие переломов, Z-критерий (Z-score) – сравнение с нормой для возраста и пола пациента (важно для детей, молодых людей и вторичного остеопороза).

Обзорную рентгенографию костно-суставной системы проводили в прямой, боковой и, при необходимости, косой проекциях (Виннер М.Г., 1992) для оценки состояния костей и суставов, выявления патологических изменений, включая дегенеративные, воспалительные и травматические процессы.

Рентгенографию выполняли для следующих областей: позвоночник (шейный, грудной, поясничный отделы), конечности (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные суставы), кисти и стопы, таз и крестцово-подвздошные сочленения. Выявляли гемофилическую артропатию (при гемофилии), утолщение синовиальной оболочки, расширение суставных щелей при острых гемартрозах, сужение суставной щели при хроническом течении, деформацию суставных концов костей, переломы и травматические изменения, внутрисуставные повреждения, остеопороз и метаболические заболевания костей, уменьшение костной плотности (рентген-прозрачность костей), истончение кортикального слоя, деформацию позвонков (вдавленные переломы), дегенеративно-дистрофические изменения (артроз, остеохондроз), сужение суставных щелей, остеофиты (костные разрастания), склероз субхондральной кости, деформацию суставных поверхностей, воспалительные процессы (артриты, остеомиелит, гемофилическая артропатия), расширение суставной щели в ранних стадиях, эрозии суставных поверхностей (узуры), деструкция кости, периостальные реакции (утолщение надкостницы).

Компьютерная томография с высокой разрешающей способностью (КТВР) и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов и костей.

КТВР и МРТ применяли для детальной визуализации костных и суставных структур, выявления патологических изменений, оценки мягко-

тканевых компонентов и диагностики хронических заболеваний суставов (включая гемофилическую артропатию).

Компьютерная томография с высокой разрешающей способностью (КТВР). Методика: используются тонкие срезы (≤1 мм) и специальные алгоритмы реконструкции для детальной оценки костных структур. Контрастное усиление применяется при подозрении на опухолевый процесс или воспаление. Диагностическая ценность: отличная детализация костных изменений (переломы, деструкция, склероз). Полезна при гемофилической артропатии для оценки эрозий, остеофитов, изменений суставной щели. Хорошо выявляет поднадкостничные кровоизлияния и кальцификаты. Менее информативна для мягких тканей (синовиальной оболочки, хряща, связок). Лучевая нагрузка выше, чем при МРТ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов и костей. Выполняется в режимах T1, T2, STIR, PD, GRE. Позволяет без контраста визуализировать мягкие ткани. Контрастное усиление (гадолиний) используется при подозрении на воспаление или опухоли. Лучшая методика для оценки синовиальной оболочки и хряща. Выявляет гемартрозы, синовиальную гипертрофию, субхондральные изменения. Метод выбора для гемофилической артропатии в ранних стадиях. Противопоказания: металлические импланты, клаустрофобия, беременность в I триместре.

Анализировали кумулятивный индекс коморбидности: при индексе «0» сопутствующие патологии отсутствуют, при «1» – наличие лёгкого течения заболевания, «2» – наличие сопутствующих патологий, требующих медикаментозной терапии, «3» – наличие патологий, способствующих инвалидности пациента, «4» – ассоциация заболеваний с тяжёлым течением и развитием полиорганной недостаточности, с необходимостью неотложной помощи больным.

Согласно разработанному опроснику, рассчитывали кумулятивный индекс коморбидности (Charlson, 1987), суммируя наличия сопутствующих заболеваний: от 0 до 18 оценивается как лёгкий уровень коморбидности, от 19-36 – средний уровень, от 37 до 56 – высокий.

Психоэмоциональную дезадаптацию пациентов определяли по методу Спильберга-Ханина с использованием психодиагностического метода [Калягин В.А., 2006]. Состояние депрессии определяли шкалой депрессии Гамильтона.

С использованием опросника MOS SF-36 у пациентов с гемофилией определяли показатели качества жизни: оценены физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность боли (ИБ), общее состояние здоровья (ОЗ), жизненные силы (ЖС), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭ), и состояние психического здоровья (ПЗ). Отдельно оценивались проявления депрессии и тревоги как компоненты психоэмоционального статуса. Для каждого пациента результаты были преобразованы в баллы от 0 до 100, где более высокие значения соответствовали лучшему состоянию здоровья.

Для оценки влияния экологических факторов, негативно влияющих на течение гемофилии, использовались архивные данные Таджикского центра по изучению и контроля окружающей среды, управления по гидрометеорологии и мониторингу санитарно-эпидемиологического надзора.

Распространённость (доля пациентов с определенным заболеванием в популяции на конкретный момент времени или за определенный период) определяли на основе эпидемиологических исследований комплексным подходом**,** включающим анализ регистров, включающих анализ данных о заболеваемости и генетической предрасположенности гемофилии (регистр пациентов с гемофилией, популяционные исследования медицинской документации, статистический и генетический анализы, анализ родственных случаев).

Распространённость заболевания определяли по формуле исчисления количества заболеваний на 100 000 жителей; рассчитывали, как отношение числа первичных обращений к средней численности населения, умноженное на 1000.

Формула расчёта:

P=NT×10nP = frac{N}{T} times 10^n

где: **P** – показатель распространённости (обычно выражается на 1000, 10 000 или 100 000 населения), **N** – количество зарегистрированных случаев заболевания, **T** – численность изучаемой популяции, **n** – множитель (например, 1000 или 100 000.

Проводили эпидемиологические исследования, такие как: анализ медицинских карт, регистров пациентов, опросов и анкетирования.

Верификация диагноза гемофилия ставилась согласно утверждённой ВОЗ МКБ (X пересмотра).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Statistica 10.0 и SPSS 22.0. Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента при нормальном распределении. Качественные признаки анализировали с помощью χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых значениях – с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. С учётом неравного и малого объёма сравниваемых независимых групп для оценки межгрупповых различий (в том числе при анализе редких наблюдений) применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча, позволяющий учитывать неоднородность дисперсий. Критический уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОФИЛИИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

3.1. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространённости основных форм гемофилии в различных регионах Республики Таджикистан за период 2014 - 2024 гг

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, на базе гематологического отделения и консультативной поликлиники ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», и ОКБ им. Кутбиддинова Согдийской области за период с 2014 по 2024 гг.

Ретро и проспективно проанализированы амбулаторные карты и истории болезни находившихся на стационарном лечении пациентов.

Всего было регистрировано 758 мужчин и 15 женщин с гемофилией по различным регионам Республики Таджикистан (РТ) в возрасте от 1 года до 46 лет и старше. Распространённость гемофилии изучали в расчёте на 100 тыс. населения.

По данным национального регистра, в 2024 году в Республике Таджикистан было зарегистрировано 773 пациента с гемофилией. При численности населения страны 10,288 млн человек распространённость зарегистрированной гемофилии составила 7,5 случая на 100 000 населения.

Изучение распространённости гемофилии по различным регионам РТ показало, что районы республиканского подчинения (РРП) занимали главенствующую роль (n=251; 32,5%), Хатлонская область (n=216; 27,9%) занимала второе место, на третьем месте – Согдийская область (n=191; 24,7%), 4 место занимал город Душанбе (n=100; 12,9%) и наименьшее количество пациентов из ГБАО (n=15; 1,9%) на 100 тыс. населения. Среди пациентов с гемофилией превалировали мужчины (758 человек, 98,1%).

В 40,4% случаев гемофилия встречалась до 18 лет. С гемофилией «А» составили 615 человек (79,6%), с гемофилией «В» - 158 чел. (20,4%) и гемофилия «С» не встречалась.

Таким образом, в Республике Таджикистан уровень распространённости гемофилии составляет 7,5 случая на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели отмечены в РРП, второе место занимает Хатлонская область, третье – Согдийская область, четвёртое – город Душанбе, а наименьшая частота зарегистрирована в ГБАО.

Нами проведён сравнительный анализ эпидемиологических показателей гемофилии (в абсолютных значениях и процентных долях) за период 2014–2024 гг. (таблица 3.1).

Полученные данные свидетельствуют об устойчивом росте общего числа пациентов с гемофилией – с 333 случаев в 2014 г. до 461 случая в 2024 г., что соответствует абсолютному приросту +128 пациентов за анализируемый период. Наибольшие ежегодные увеличения численности контингента зарегистрированы в 2019–2020 гг**.** (+24 и +26 соответственно).

В структуре заболевания на протяжении всего периода наблюдения доминировала гемофилия А, однако её удельный вес имел постепенную тенденцию к снижению – с 94,0% в 2014 г. до 83,9% в 2024 г., несмотря на абсолютный рост числа пациентов с данной формой (с 313 до 387 случаев). Ежегодный прирост пациентов с гемофилией А носил неравномерный характер и в последние годы характеризовался минимальными значениями.

В то же время гемофилия В демонстрировала стабильный рост как в абсолютных, так и в относительных показателях: число пациентов увеличилось с 20 до 74 случаев, а удельный вес – с 6,0% до 16,0% за исследуемый период. Наиболее выраженный рост доли гемофилии В отмечен после 2018 года, что отражает изменение структуры заболеваемости в сторону увеличения удельного веса данной формы.

Таблица 3.1. Динамика и структура гемофилии А и В у взрослого контингента (2014–2024 гг.)

Год	Всего пациентов	Δ n	ГФ А (n)	Δ ГФ А	ГФ А (%)	ГФ В (n)	Δ n	ГФ В (%)
2014	333	–	313	–	94,0	20	–	6,0
2015	343	+10	318	+5	92,7	25	+5	7,3
2016	359	+16	332	+14	92,5	27	+2	7,5
2017	367	+8	337	+5	91,8	30	+3	8,2
2018	379	+12	346	+9	91,3	33	+3	8,7
2019	403	+24	358	+12	88,8	45	+12	11,2
2020	429	+26	374	+16	87,2	55	+10	12,8
2021	439	+10	380	+6	86,6	59	+4	13,4
2022	449	+10	382	+2	85,1	67	+8	14,9
2023	455	+6	386	+4	84,8	69	+2	15,2
2024	461	+6	387	+1	83,9	74	+5	16,0

Примечание: доли (%) рассчитаны от общего числа взрослых пациентов в соответствующем году, p – статистическая значимость тренда доли ГФ В по годам оценена методом биномиальной логистической регрессии ($p<0,001$)

Таким образом, анализ динамики и структуры гемофилии у взрослого контингента за 2014–2024 гг. выявил поступательный рост общей численности пациентов при сохранении доминирующей роли гемофилии А. Одновременно отмечена тенденция к относительному увеличению доли гемофилии В, что привело к постепенному изменению структурного соотношения форм заболевания. Полученные данные указывают на необходимость учёта выявленных эпидемиологических тенденций при планировании специализированной медицинской помощи, лекарственного обеспечения и организации долгосрочного диспансерного наблюдения пациентов с гемофилией.

Анализ динамики численности детей с гемофилией в возрасте до 17 лет за период 2014–2024 гг. показал устойчивый рост общего числа пациентов – с 101 в 2014 году до 312 в 2024 году, что соответствует увеличению более чем в 3 раза (таблица 3.2). На протяжении всего периода наблюдения отмечался ежегодный прирост числа пациентов, варьировавший от +12 до +28 случаев в год, с максимальным увеличением в 2024 году.

В структуре заболевания в большинстве лет доминировала гемофилия А, удельный вес которой колебался от 65,3% до 86,4%. Наиболее высокий показатель доли гемофилии А зарегистрирован в 2021 году (86,4%), после чего в 2022–2023 гг. наблюдалась относительная стабилизация показателя на уровне 83,8–85,6%.

Таблица 3.2. Динамика и структура гемофилии А и В у детей <17 лет (2014–2024 гг.)

Год	Дети <17 (n)	Δ n	ГФ А (n)	Δ ГФ А	ГФ А (%)	ГФ В (n)	Δ n	ГФ В (%)
2014	101	-	67	–	66,3	34	–	33,7
2015	118	+17	77	+10	65,3	41	+7	34,7
2016	130	+12	103	+26	79,2	27	−14	20,8
2017	157	+27	115	+12	73,2	42	+15	26,8
2018	175	+18	137	+22	78,3	38	−4	21,7
2019	197	+22	159	+22	80,7	38	0	19,3
2020	214	+17	183	+24	85,5	31	−7	14,5
2021	235	+21	203	+20	86,4	32	+1	13,6
2022	259	+24	217	+14	83,8	42	+10	16,2
2023	284	+25	243	+26	85,6	41	−1	14,4
2024	312	+28	228	- 15	73,1	84	+43	26,9

Примечание: доли (%) рассчитаны от общего числа детей 0-17 лет в соответствующем году, p – статистическая значимость: тренд доли ГФ В по годам (логистическая регрессия) p=0,001; сдвиг структуры А/В в 2024 г. по сравнению с 2023 г. (χ^2 2x2) p=0,001

В 2024 году выявлено существенное изменение структуры заболевания: абсолютное число пациентов с гемофилией А снизилось на 15 случаев по сравнению с 2023 годом, что сопровождалось уменьшением её удельного веса до 73,1%. Одновременно отмечен резкий рост числа пациентов с гемофилией В – с 41 до 84 человек (+43 случая), в результате чего доля гемофилии В увеличилась до 26,9%, что является максимальным значением за весь период наблюдения.

Выявленные структурные сдвиги в 2024 году могут отражать как улучшение выявляемости гемофилии В, так и пересмотр диагностических подходов, а также возможное уточнение нозологической верификации пациентов, ранее отнесённых к группе гемофилии А.

Таким образом, за период 2014–2024 гг. отмечен выраженный и устойчивый рост числа детей с гемофилией, что свидетельствует об улучшении

диагностики и регистрации пациентов. Гемофилия А на протяжении всего периода наблюдения оставалась доминирующей формой заболевания, однако её удельный вес имел выраженные колебания.

В 2024 году зарегистрировано значимое изменение структуры гемофилии с увеличением доли гемофилии В и снижением доли гемофилии А. Структурные изменения 2024 года указывают на необходимость углублённого анализа причин перераспределения форм гемофилии, включая диагностические, организационные и генетические факторы. Полученные данные целесообразно учитывать при планировании лекарственного обеспечения и организации специализированной помощи детям с гемофилией.

3.2. Анализ региональных особенностей и факторы, обусловливающие различные формы гемофилии в Республике Таджикистан

Результаты наших исследований показали, что региональные особенности гемофилии в Республике Таджикистан в большинстве случаев были связаны с многочисленными факторами: наследственно-генетической приверженностью, низкой медицинской обеспеченностью, социально-неблагополучными условиями, климатоэкологическими условиями, от некоторых фенотипических особенностей пациентов (цвет кожи, антропометрические данные), от уровня витамина «Д».

Наследственно-генетическая приверженность у пациентов с гемофилией А и В, в основном, была связана с превалированием пациентов из многодетных семей (63,0 и 57%), близкородственных браков (25,0% и 21,2%) и повышенным риском передачи гемофилии по наследству.

Низкая медицинская обеспеченность пациентов (87%) факторами свёртывания, особенно в труднодоступных и сельских районах страны, что приводит к запоздалой диагностике и лечению.

Позднее обращение самих пациентов (73%) с гемофилией за медицинской помощью, что влечёт за собой увеличение частоты осложнений, утяжеляет течение заболевания и ухудшает качество жизни.

Низкий уровень образования (73%) и плохая осведомлённость как медицинских работников (70%), так и самого населения (98%) о гемофилии, её

клинических проявлениях и способах профилактики приводят к резкому увеличению тяжёлых осложнений, в том числе к летальным исходам. Это требует повышения уровня оказания медицинской помощи, а также разработки профилактических мер и образовательных программ для информирования медицинского персонала о гемофилии.

Отдельное внимание стоит уделить климатоэкологическим условиям Таджикистана. Летний период в Республике Таджикистан отличается продолжительным жарким и сухим климатом.

Все поступившие больные в больницу с гемофилией «А» (n=615) и «В» (n=158) распределены по временам года: летом число поступивших больных превалировало по отношению к другим периодам года (п=415; 67,5% и п=85; 53,8%), осенью (n=107; 17,4% и п=31; 19,6%), зимой (п=35; 5,7% и п=19; 12,0%), весной (п=58; 9,4% и п=22; 13,9%) (рисунок 3.1).

Как видно на рисунке 3.1. частота госпитализированных больных с гемофилией была различной в зависимости от сезона года.

В летне-осенний период года частота госпитализированных пациентов с ГФ «А» и ГФ «В» увеличивалась (67,5% и 53,8%; 17,4% и 19,6%), тогда как в зимний (5,7% и 12,0%) и весенний периоды года (9,4% и 13,9%) количество поступивших больных уменьшалось.

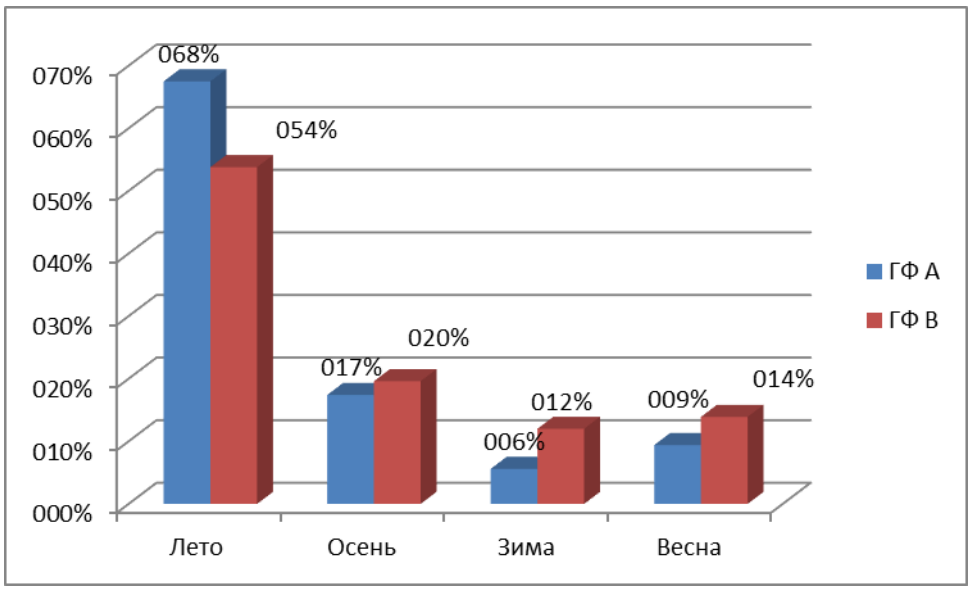

Рисунок 3.1. Больные с гемофилией «А» и «В», поступившие в клинику в зависимости от сезона года

В отличие от лиц с более тёмной кожной окраской, пациенты со светлой окраской кожи при гемофилии А и В встречались значительно чаще – в 67,4% и 56,1% случаев соответственно.

В большинстве случаев у пациентов с гемофилией наблюдалась астеническая конституция (85,0% и 67,9%) и обнаружен низкий уровень витамина «Д» (25,0% и 23,0%).

Одной из региональных особенностей гемофилии в Республике Таджикистан является то, что из 773 пациентов 15 (1,9%) пациенток страдали гемофилией. Из 15 у 11 оказалась гемофилия А и у 4 пациенток зарегистрирована гемофилия В. Из 11 пациентов с гемофилией А – 4 оказались из Согдийской области. С гемофилией А были выявлены пациентки в возрасте от 12 до 36 лет, пять женщин из Хатлонской области в возрасте 35–59 лет и две из Душанбе в возрасте 35–37 лет. Гемофилия В диагностирована у четырёх пациенток из районов республиканского подчинения в возрасте 39–69 лет.

Мы решили продемонстрировать случай из клиники. Пациентка, 29 лет, жительница Согдийской области, родилась третьим ребёнком в семье из близкородственного брака.

Пациентка обратилась к семейному врачу и гинекологу с жалобами на обильные и продолжительные менструации, повторные маточные кровотечения, частые носовые и дёсенные кровотечения, а также послеродовые кровопотери. Кроме того, геморрагии возникали даже при незначительных травмах. В гемограмме выявлена тяжёлая хроническая постгеморрагическая анемия.

Из анамнеза заболевания выяснилось, что с детского возраста страдала от умеренных кровотечений после незначительных травм, беспокоили также десневые и носовые кровотечения. По мере увеличения возраста клинические проявления гемофилии стали более выраженными. Со слов, случаи кровотечения из матки, из носа и кишечника встречались в семье у лиц женского пола среди близких родственников женского пола (бабушки и тёти), что даёт возможность заподозрить наличие наследственного генеза болезни.

Лабораторные анализы: в коагулограмме обнаружено удлинение времени свёртывания крови, снижение уровня фактора свёртывания – VIII (28%).

Предварительный диагноз: гемофилия А лёгкой степени.

Пациентка получила заместительную терапию с применением концентрата фактора свёртывания VIII и транексамовую кислоту. Общее состояние пациентки улучшилось, кровотечения уменьшились. В динамике пациентке был рекомендован контроль за кровотечениями, наблюдение гинеколога и гематолога.

Необходимо отметить, что это действительно интересный факт, подчёркивающий региональные особенности гемофилии**.** Этот случай из клиники ещё раз доказывает, что случаи гемофилии у женщин крайне редки, но при наличии гемофилии у отца и носительства у матери, и при мутации обеих Х хромосом у женщин могут встречаться случаи гемофилии.

Возможные причины выявления случаев гемофилии у женщин в Республике Таджикистан могут быть связаны с высокой распространённостью родственных браков, что повышает вероятность передачи дефектного гена и проявления заболевания у гетерозиготных носительниц.

Возможные ошибки в диагностике: необходимо учитывать, что у женщин гемофилиеподобные состояния могут быть связаны с другими патологиями, как болезнь Виллебранда. Или же генетические особенности популяции региона, которые способствуют более высокой частоте носительства мутации. Такой статистический факт требует дальнейшего изучения, включая генетический анализ, чтобы уточнить причины распространённости заболевания среди женщин в данном регионе.

Таким образом, региональные особенности гемофилии в Республике Таджикистан в большинстве случаев были связаны с несколькими факторами риска: наследственно-генетической приверженностью (близкородственными браками), низкой медицинской обеспеченностью, социально-неблагополучными условиями, климатоэкологическими условиями, от фенотипических особенностей пациента.

3.3. Факторы риска развития гемартроза при гемофилии

Проведённые нами исследования показали, что факторами риска развития гемартроза при гемофилии А и В явились:

1. Внезапные внутрисуставные кровотечения (79,0% и 17,0%);
2. Небольшие травмы, сопровождающиеся кровотечением, поражением хряща и синовиальной оболочки (91,0% и 33,0%);
3. Тяжёлое течение гемофилии (77,0% и 27,0%);
4. Наследственный фактор (77,0% и 37,0%;);
5. Повышенное перенапряжение на суставы (65,0% и 37,0%);
6. Обменные нарушения (63,5% и 33,0%);
7. Изменение климатических условий в местах проживания. При жарком и сухом климате (61,0% и 31,0%);
8. Увеличивались кровотечения в суставную полость с присоединением вторичной инфекции (60,0% и 24,0%): бактериальный синовит (43,0% и 17,0%), гнойный артрит (септический артрит) (9,0% и 5,0%), инфицирование гематомы (8,0% и 5,0%) (рисунок 3.2).

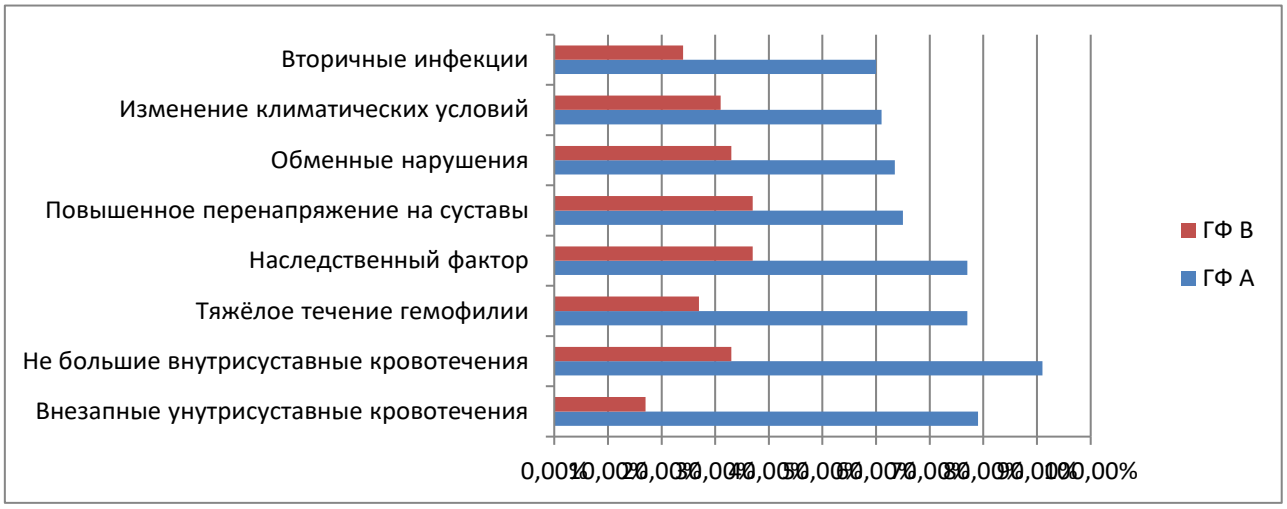

Рисунок 3.2. Факторы риска развития гемартроза при гемофилии

Исследование синовиальной жидкости показало, что среди бактериальных возбудителей наиболее часто высевались грамположительные кокки, преимущественно Staphylococcus aureus (73,0%) и Streptococcus pyogenes (27,0%).

Таким образом, факторами риска развития гемартроза при гемофилии явились: внезапные внутрисуставные кровотечения, не большие травмы, сопровождающиеся кровотечением, поражением хряща и синовиальной оболочки, тяжёлое течение гемофилии, наследственность, повышенное перенапряжение на суставы, обменные нарушения, изменения климатических условий в местах проживания с жарким и сухим климатом, присоединение вторичной инфекции.

3.4. Клинико-рентгенологическая оценка состояния суставов у пациентов с гемофилией в зависимости от формы, тяжести течения и возрастного аспекта гемофилии

Проведённые исследования показали, что поражение суставов при гемофилии А и В у взрослых и детей отмечалось при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания.

Анализ структуры поражений суставов у взрослого и детского контингента пациентов с гемофилией выявил различия в локализации гемартрозов при гемофилии А и В в зависимости от степени тяжести течения заболевания (таблица 3.3).

У взрослого контингента пациентов с гемофилией клиническая картина характеризовалась формированием хронической гемофилической артропатии, сопровождавшейся постоянным болевым синдромом, ограничением объёма движений, развитием контрактур и деформаций суставов. Функциональные нарушения носили стойкий и прогрессирующий характер. Рентгенологически выявлялись выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, включавшие сужение суставной щели, субхондральный склероз, наличие остеофитов, кистовидную перестройку костной ткани и деформацию суставных поверхностей. Наиболее часто поражались коленные, голеностопные и локтевые суставы, а при тяжёлых формах заболевания – также плечевые и тазобедренные суставы.

Тогда как для детского контингента с гемофилией были характерны рецидивирующие гемартрозы, нередко связанные с травмами и физической активностью. Болевой синдром был выражен умеренно, функции сустава чаще

восстанавливаются полностью между эпизодами кровоизлияний. Рентгенологические изменения либо отсутствуют, либо представлены начальными признаками гемофилической артропатии: умеренным расширением суставной щели, незначительным остеопорозом эпифизов, отсутствием грубых деформаций. Наиболее часто поражаются коленные, голеностопные и локтевые суставы

Таблица 3.3 демонстрирует сравнительный анализ поражений суставов у пациентов с гемофилией среднетяжёлой и тяжёлой степени в детском (n=260) и взрослом контингентах (n=424), с разделением по типу заболевания (ГФ-А и ГФ-В).

Таблица 3.3. Сравнительный анализ поражений суставов у пациентов взрослого и детского контингента с гемофилией среднетяжёлой и тяжёлой степени в зависимости от формы заболевания и возрастного аспекта (n=684)

Структура поражений суставов	**Взрослые n= 424**					**Дети n=260**				**P**
	Среднетяжёлое течение: 291(63,1%)					**Среднетяжёлое течение: 147(47,1%)**				
	ГФ - А		**ГФ - В**		**P**	**ГФ - А**		**ГФ - В**		
	абс.	**%**	**абс.**	**%**		абс.	%	абс.	%	
	243	83,5	48	16,4		98	66,7	49	33.3	
Коленные	133	54,7	33	68,7	0,041	53	54,0	37	75,5	0,041
Голеностопные	64	26,3	8	16,6	0,058	30	30,6	7	14,2	0,058
Локтевые	37	15,2	7	14,5	0,312	15	15,3	5	10,2	0,312
Тазобедренные	9	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	243	100,0	48	100,0		98	100,0	49	100,0	-
Тяжёлое течение n=133(28,9%)						**Тяжёлое течение n=113(%)**		**Тяжёлое течение n=0(0%)**		**P**
	ГФ – А		**ГФ – В**			**ГФ – А**		**ГФ – В**		
	115	86,4	18	13,5		113	100,0			
Коленные	52	45,2	9	50,0	0,041	70	62,0	-	-	-
Голеностопные	25	21,7	5	27,7	0,032	23	20,3	-	-	-
Локтевые	23	20,0	4	22,2	0,215	20	17,6	-	-	--
Тазобедренные	15	13,0	-	-	-	-	-	-	-	
Всего	115	100,0	18	100,0		113	100,0	-	-	-

Примечание: p – статистическая значимость различий долей поражения сустава между ГФ А и ГФ В по точному критерию Фишера (2x2). Из общего числа взрослых пациентов (n=461) и детей (n=312) в сравнительный анализ включены только пациенты со среднетяжёлой и тяжёлой формами гемофилии (соответственно n=424 и n=260). Пациенты с лёгкой формой заболевания (37 взрослых и 52 ребёнка) в анализ не включались.

Проведён сравнительный анализ структуры поражений суставов у пациентов взрослого и детского контингента с гемофилией А и В при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания.

Как видно из таблицы 3.3, для статистического сравнения долей поражения отдельных суставов при гемофилии А и В в каждой страте применялся точный критерий Фишера (для таблиц сопряжённости 2×2).

При среднетяжёлом течении у взрослых статистически значимых различий по частоте поражения коленных, голеностопных, локтевых и тазобедренных суставов между гемофилией А и В не получено ($p>0,05$). В детском контингенте при среднетяжёлом течении выявлены различия по поражению коленных ($p=0,035$) и голеностопных суставов ($p=0,002$) между гемофилией А и В. При тяжёлом течении у взрослых статистически значимых различий по локализации суставных поражений между гемофилией А и В не выявлено ($p>0,05$)

Для детского контингента с тяжёлым течением ГФ А статистическое сравнение с ГФ В не проводилось, так как пациентов с тяжёлым течением ГФ В в этой возрастной группе нет.

Следовательно, поражения суставов у пациентов с гемофилией при среднетяжёлом и тяжёлом течении характеризуются преобладанием гемофилии А и преимущественным вовлечением коленных суставов; голеностопные суставы также относятся к наиболее часто поражаемым локализациям. У взрослых пациентов спектр поражённых суставов шире и включает тазобедренные суставы, тогда как в представленных детских подгруппах тазобедренные поражения не зарегистрированы. Данное различие может отражать возраст-ассоциированное накопление повторных гемартрозов и прогрессирование гемофилической артропатии с увеличением длительности заболевания и кумулятивной нагрузки на суставы. Полученные данные подчёркивают необходимость ранней профилактики суставных осложнений у детей с гемофилией, включая своевременную заместительную терапию и

мероприятия по снижению травматизации, с целью уменьшения выраженности артропатии у взрослых пациентов.

У взрослого контингента пациентов с гемофилией лёгкое течение заболевания выявлено у 37 человек, в том числе ГФ-А у 29 (78,4%) и ГФ-В у 8 (21,6%). У детского контингента лёгкая форма гемофилии зарегистрирована у 52 пациентов, в том числе ГФ-А у 17 (32,7%) и ГФ-В у 35 (67,3%). По данным клинического обследования выраженные проявления суставной патологии у пациентов с лёгким течением не выявлялись, поэтому указанные группы не включались в сравнительный анализ суставных поражений.

Таким образом, у пациентов взрослого контингента с гемофилией чаще наблюдаются поражения коленных и тазобедренных суставов, особенно при тяжёлой форме заболевания. В детском контингенте поражения суставов проявляются преимущественно в коленных и голеностопных суставах, что отражает начальные стадии гемартроза и профилактический потенциал ранней терапии. Преобладание ГФ - А в обеих возрастных группах подтверждает эпидемиологическую закономерность заболевания.

Основные клинические проявления гемофилической артропатии у пациентов с гемофилией представлены в таблице 3.4.

Как показано в таблице 3.4, сравнительный анализ клинических проявлений суставного синдрома выполнен у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением (лёгкие формы в анализ не включались). При среднетяжёлом течении гемофилии частота отёчности суставов у детей была выше по сравнению со взрослыми при ГФ В (91,8% и 50,0%; $p<0,001$), тогда как при ГФ А различия не достигали статистической значимости (100,0% и 95,9%; $p=0,068$).

При гемофилии В болевой синдром при среднетяжёлом течении достоверно чаще регистрировался у детей по сравнению со взрослыми (87,8% и 52,1%; $p<0,001$). При гемофилии А болевой синдром выявлялся у всех пациентов независимо от возраста (100,0% в обеих группах; $p=1,000$).

Ограничение движений при среднетяжёлом течении статистически значимо чаще наблюдалось у детей по сравнению со взрослыми как при ГФ А (99,0% и 52,3%; p<0,001), так и при ГФ В (87,8% и 31,3%; p<0,001). Повышение местной температуры суставов также чаще отмечалось у детей при ГФ А (76,5% и 15,2%; p<0,001), однако при ГФ В различий между детьми и взрослыми не выявлено (79,6% и 81,2%; p=1,000).

Таблица 3.4. Основные клинические проявления гемофилической артропатии в зависимости от тяжести течения и возраста, n (% внутри типа)

Клинический синдром	Взрослые				Дети 0-17 лет			P
	Среднетяжёлое течение		Тяжёлое течение		Среднетяжёлое течение		Тяжёлое течение	
	ГФ-А (n=243)	ГФ-В (n=48)	ГФ-А (n=115)	ГФ-В (n=18)	ГФ-А (n=98)	ГФ-В (n=49)	ГФ-А (n=113)	
Отёчность суставов	233 (95,9%)	24 (50,0%)	115 (100,0%)	18 (100,0%)	98 (100,0%)	45 (91,8%)	113 (100,0%)	<0,001
Болевой синдром	243 (100,0%)	25 (52,1%)	115 (100,0%)	18 (100,0%)	98 (100,0%)	43 (87,8%)	113 (100,0%)	<0,001
Ограничение движения	127 (52,3%)	15 (31,3%)	79 (68,7%)	16 (88,9%)	97 (99,0%)	43 (87,8%)	113 (100,0%)	<0,001
Местная температура	37 (15,2%)	39 (81,3%)	67 (58,3%)	5 (27,8%)	75 (76,5%)	39 (79,6%)	97 (85,8%)	<0,001
Местное покраснение	37 (15,2%)	37 (77,1%)	59 (51,3%)	5 (27,8%)	75 (76,5%)	39 (79,6%)	97 (85,8%)	<0,001
Гематома мягких тканей	177 (72,8%)	39 (81,3%)	97 (84,3%)	9 (50,0%)	73 (74,5%)	33 (67,3%)	95 (84,1%)	0,080
Рецидивирующие кровоизлияния	58 (23,9%)	15 (31,3%)	17 (14,8%)	15 (83,3%)	71 (72,4%)	23 (46,9%)	87 (77,0%)	<0,001
Хромота	127 (52,3%)	43 (89,6%)	48 (41,7%)	16 (88,9%)	70 (71,4%)	21 (42,9%)	87 (77,0%)	<0,001
Геморрагические высыпания	55 (22,6%)	37 (77,1%)	37 (32,2%)	9 (50,0%)	63 (64,3%)	17 (34,7%)	85 (75,2%)	<0,001
Кровотечения	59 (24,3%)	39 (81,3%)	33 (28,7%)	9 (50,0%)	55 (56,1%)	10 (20,4%)	83 (73,5%)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий частоты симптома между 4 группами (взрослые/дети x среднетяжёлое/тяжёлое) по критерию χ^2 Пирсона (таблица 4x2), типы гемофилии А и В объединены

Частота местного покраснения гематом мягких тканей и рецидивирующих кровоизлияний, по данным таблицы 3.4.2, различалась между взрослыми и детьми, однако характер различий зависел от типа гемофилии и степени тяжести. При среднетяжёлом течении местное покраснение

статистически значимо чаще регистрировалось у детей при гемофилии А (76,5% против 15,2%; p<0,001), тогда как при гемофилии В различий между детьми и взрослыми не выявлено (79,6% против 77,1%; p=0,809). Частота гематом мягких тканей при среднетяжёлом течении не различалась между детьми и взрослыми ни при гемофилии А (74,5% против 72,8%; p=0,788), ни при гемофилии В (67,3% против 81,2%; p=0,164). Рецидивирующие кровоизлияния при среднетяжёлом течении достоверно чаще наблюдались у детей при гемофилии А (72,4% против 23,9%; p<0,001), тогда как при гемофилии В различия статистически значимыми не были (46,9% против 31,2%; p=0,146).

Анализ клинических проявлений показал, что при гемофилии А хромота и геморрагические высыпания у детей регистрировались статистически значимо чаще по сравнению со взрослыми при среднетяжёлом течении (71,4% и 52,3%; p=0,002 и 64,3% и 22,6%; p<0,001 соответственно), а также при тяжёлом течении (77,0% и 41,7%; p<0,001 и 75,2% и 32,2%; p<0,001 соответственно). Частота кровотечений при гемофилии А также была статистически значимо выше у детей по сравнению со взрослыми как при среднетяжёлом (56,1% и 24,3%; p<0,001), так и при тяжёлом течении (73,5% и 28,7%; p<0,001). При гемофилии В в страте среднетяжёлого течения хромота, геморрагические высыпания и кровотечения статистически значимо чаще отмечались у взрослых, чем у детей (89,6% vs 42,9%; p<0,001, 77,1% vs 34,7%; p<0,001 и 81,2% vs 20,4%; p<0,001 соответственно).

Следовательно, в ходе анализа клинических проявлений гемофилии выявлены статистически значимые различия между взрослыми и детским контингентом пациентов. У детей чаще наблюдаются отёчность суставов, болевой синдром, ограничение движений, местное покраснение, гематомы мягких тканей, рецидивирующие кровоизлияния, хромота, геморрагические высыпания и кровотечения по сравнению со взрослыми.

Частота некоторых клинических проявлений при гемофилии А была сопоставимой у взрослых и детей. В частности, болевой синдром при

среднетяжёлом течении гемофилии А регистрировался у всех пациентов независимо от возраста (100,0% в обеих группах; p=1,000). При гемофилии В (среднетяжёлое течение) у детей чаще отмечались отдельные суставные проявления: отёчность суставов (91,8% у детей и 50,0% у взрослых; p<0,001), болевой синдром (87,8% и 52,1%; p<0,001) и ограничение движений (87,8% и 31,2%; p<0,001). При этом местное покраснение при гемофилии В встречалось с сопоставимой частотой у детей и взрослых (79,6% и 77,1%; p=0,809), а геморрагические высыпания, напротив, чаще регистрировались у взрослых (77,1% и 34,7%; p<0,001).

Таким образом, детский контингент с гемофилией подвержен более выраженным клиническим проявлениям заболевания, что требует повышенного внимания к ранней диагностике, профилактике и коррекции суставных и геморрагических осложнений. Эти данные имеют важное значение для оптимизации терапии и планирования наблюдения пациентов разных возрастных групп.

Степень поражения суставов определяли по шкале Pettersson в баллах (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Сравнительная оценка степени поражения суставов у взрослых пациентов с гемофилией по шкале Pettersson (балльная оценка рентгенологических данных)

Категория Pettersson	Среднетяжёлое, ГФ А (n=243)	Среднетяжёлое, ГФ В (n=48)	P	Тяжёлое, ГФ А (n=115)	Тяжёлое, ГФ В (n=18)	P
1-3 (лёгкое)	25 (10,3%)	25 (52,1%)	<0,001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
4-7 (умеренное)	103 (42,4%)	9 (18,8%)	0,002	39 (33,9%)	15 (83,3%)	<0,001
8-13 (тяжёлое)	115 (47,3%)	14 (29,2%)	0,026	76 (66,1%)	3 (16,7%)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий долей категории Pettersson между ГФ А и ГФ В внутри одной страты по точному критерию Фишера (2x2)

Таблица 3.5 демонстрирует сравнительную оценку степени поражения суставов у пациентов с гемофилией А и В с использованием шкалы Pettersson, которая оценивает рентгенологические изменения в баллах.

Анализ степени поражения суставов у взрослых пациентов с гемофилией по шкале Pettersson показал, что при среднетяжёлом течении гемофилии А наименьшие рентгенологические изменения (баллы 1-3) встречались у 25 из 243 пациентов (10,3%), тогда как при гемофилии В лёгкое поражение суставов отмечалось у 25 из 48 пациентов (52,1%); различия статистически значимы (точный критерий Фишера, $p<0,001$).

Умеренные изменения суставов (4–7 баллов по шкале Pettersson) чаще выявлялись у пациентов с гемофилией А: такие нарушения наблюдались у 103 из 243 пациентов (42,4%). Для сравнения, среди пациентов с гемофилией В умеренные поражения были выявлены лишь у 9 из 48 человек (18,8%). Различия статистически значимы (точный критерий Фишера, $p = 0,002$).

Тяжёлые суставные изменения (8–13 баллов) встречались у 115 из 243 пациентов с гемофилией А (47,3%), тогда как среди пациентов с гемофилией В аналогичные изменения наблюдались у 14 из 48 (29,2%). Эти различия также были статистически значимыми ($p = 0,026$), что указывает на более выраженное рентгенологическое поражение суставов у больных гемофилией А при среднетяжёлом течении заболевания.

Таким образом, у взрослых пациентов с гемофилией среднетяжёлой степени рентгенологические изменения суставов выражены более значительно при гемофилии А по сравнению с ГФ-В, при этом пациенты с ГФ-В чаще имеют лёгкие поражения суставов. При тяжёлом течении различия между формами гемофилии отсутствуют, что свидетельствует о сходной выраженности суставной патологии у взрослых вне зависимости от формы заболевания. Эти данные подчёркивают, что тяжесть поражения суставов у взрослых с гемофилией зависит не только от формы заболевания, но и от степени течения болезни, а ранняя диагностика и профилактика суставных изменений остаются ключевыми для снижения тяжести артропатии.

Анализ рентгенологических проявлений поражения суставов у детей с гемофилией по шкале Pettersson (таблица 3.6) показал, что степень суставного поражения при гемофилии А и В различается в зависимости от

тяжести течения заболевания.

Анализ степени поражения суставов по шкале Pettersson показал, что у детей с гемофилией А преобладали тяжёлые изменения (8–13 баллов). При среднетяжёлом течении тяжёлые поражения суставов выявлены у 58 пациентов из 98 (59,2%), а при тяжёлом течении – у 80 из 113 детей (70,8%).

У детей с гемофилией В при среднетяжёлом течении чаще отмечались лёгкие и умеренные изменения: лёгкие изменения зарегистрированы у 28 пациентов из 49 (57,1%), умеренные – у 21 из 49 (42,9%). Тяжёлые поражения суставов в данной группе не выявлены ни у одного пациента (0 из 49; 0%).

Распределение категорий по шкале Pettersson при среднетяжёлом течении статистически значимо различалось между гемофилией А и В (χ^2 Пирсона, таблица 2×3, $p<0,001$), что свидетельствует о более выраженном рентгенологическом поражении суставов у детей с гемофилией А по сравнению с гемофилией В.

Таблица 3.6. Сравнительная оценка поражения суставов у детей с гемофилией А и В по шкале Pettersson в зависимости от тяжести течения

Баллы Pettersson	Среднетяжёлое течение			Тяжёлое, ГФ А (n=113)
	ГФ А (n=98)	ГФ В (n=49)	p	
1-3 (лёгкое)	15 (15,3%)	28 (57,1%)	<0,001	0 (0,0%)
4-7 (умеренное)	25 (25,5%)	21 (43,0%)		33 (29,2%)
8-13 (тяжёлое)	58 (59,2%)	0 (0,0%)		80 (70,8%)

Примечание: p – статистическая значимость различий распределения категорий Pettersson между ГФ А и ГФ В у детей при среднетяжёлом течении (χ^2 Пирсона 2x3)

Таким образом, степень поражения суставов у детей с гемофилией достоверно зависит от тяжести течения заболевания и его типа. Наиболее выраженные изменения по шкале Pettersson характерны для пациентов с гемофилией А, особенно при среднетяжёлом и тяжёлом течении. У детей с гемофилией В суставной синдром протекает относительно легче и сопровождается меньшей выраженностью структурных изменений. Полученные данные подчёркивают необходимость раннего начала и оптимизации профилактической терапии, прежде всего у пациентов с гемофилией А, с целью предупреждения прогрессирования гемофилической артропатии.

Тяжесть течения гемофилии оценивалась по классификации гемофилии по степени тяжести. При лёгком течение активность фактора свёртывания считалась >5% - < 40%; при среднетяжёлом течение - > 1 - ≤5%; при тяжёлом течение - <1%.

Сравнение клинических проявлений и активности факторов свёртывания у пациентов с гемофилией в зависимости от её формы и степени тяжести представлено в таблице 3.7.

Анализ распределения пациентов с гемофилией (n=773) по степени тяжести в зависимости от активности факторов свёртывания выявил различия, которые зависят от возраста и типа гемофилии. Среди взрослых (n=461) при гемофилии А (n=387) преобладала среднетяжёлая форма – 243 пациента (62,8%), тяжёлая форма отмечалась у 115 (29,7%), лёгкая – у 29 (7,5%). При гемофилии В у взрослых (n=74) распределение было сходным: среднетяжёлая форма выявлена у 48 пациентов (64,9%), тяжёлая – у 18 (24,3%), лёгкая – у 8 (10,8%); различия между взрослыми с гемофилией А и В по категориям тяжести статистически незначимы (p=0,350; p=0,793; p=0,402).

Таблица 3.7. Сопоставление клинических признаков и активности факторов свёртывания у пациентов с гемофилией в зависимости от тяжести течения, их формы и возрастного аспекта (n=773)

Показатель	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Активность фактора (%)	>5 - <40%	>1 - ≤5%	<1%
Взрослые, ГФ А (n=387), n (%)	29 (7,5%)	243 (62,8%)	115 (29,7%)
Взрослые, ГФ В (n=74), n (%)	8 (10,8%)	48 (64,9%)	18 (24,3%)
p (взрослые: ГФ А и ГФ В)	0,350	0,793	0,402
Дети 0-17 лет, ГФ А (n=228), n (%)	17 (7,5%)	98 (43,0%)	113 (49,6%)
Дети 0-17 лет, ГФ В (n=84), n (%)	35 (41,7%)	49 (58,3%)	**0 (0,0%)**
p (дети: ГФ А и ГФ В)	<0,001	0,021	<0,001
p (ГФ А: взрослые и дети)	1,000	<0,001	<0,001
p (ГФ В: взрослые и дети)	<0,001	0,418	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий долей по каждой категории тяжести (для каждой строки отдельно) по точному критерию Фишера (2x2). Проценты рассчитаны внутри соответствующего типа гемофилии в пределах возрастной группы

В детской группе (n=312) при гемофилии А (n=228) доминировала тяжёлая форма – 113 пациентов (49,6%), далее следовала среднетяжёлая – 98 (43,0%), тогда как лёгкая форма отмечалась у 17 (7,5%). При гемофилии В у детей (n=84) преобладали лёгкая и среднетяжёлая формы – 35 (41,7%) и 49 (58,3%) соответственно; тяжёлые случаи не регистрировались.

Различия между гемофилией А и В в детской группе статистически значимы для лёгкой и тяжёлой форм ($p<0,001$ для обеих категорий) и сохраняют значимость для среднетяжёлой формы ($p=0,021$). При сравнении возрастных групп внутри гемофилии А различия выявлены для среднетяжёлой и тяжёлой форм ($p<0,001$), тогда как для лёгкой формы различий нет ($p=1,000$). Внутри гемофилии В различия между взрослыми и детьми значимы для лёгкой и тяжёлой форм ($p<0,001$), но для среднетяжёлой формы статистически значимых различий не выявлено ($p=0,418$).

Таким образом, в исследуемой когорте (n=773) в целом преобладала среднетяжёлая форма гемофилии, что сохранялось как у взрослых, так и у детей (за счёт наибольшей доли категории >1 - ≤5%). У взрослых при гемофилии А и В доминировала среднетяжёлая форма (62,8% и 64,9% соответственно), тогда как у детей при гемофилии А отмечалось смещение структуры в сторону тяжёлых форм (49,6%), а при гемофилии В тяжёлые случаи не регистрировались (0,0%) при относительно более высокой доле лёгких форм (41,7%).

Выявленные различия зависят от типа гемофилии и возраста: наиболее выражены межтиповые различия в детской группе (включая лёгкую и тяжёлую формы, $p<0,001$; среднетяжёлую форму, $p=0,021$), а также возрастные различия внутри гемофилии А для среднетяжёлой и тяжёлой форм ($p<0,001$). Эти закономерности отражают клинико-биологическую неоднородность течения заболевания и требуют учёта при стратификации пациентов по риску и планировании заместительной терапии.

Анализ рентгенологических и компьютерно-томографических признаков гемофилической артропатии у взрослых пациентов (n=461) в

соответствии с классификацией Arnold–Hilgartner выявил чёткую зависимость стадии заболевания от возраста пациентов и типа гемофилии.

В исследуемой взрослой группе 372 пациента (80,7%) относились к возрастной категории 18-45 лет, а 89 пациентов (19,3%) – к группе старше 45 лет. В возрастной группе 18-45 лет зарегистрированы 320 пациентов с гемофилией А и 52 пациента с гемофилией В, в группе старше 45 лет – 75 пациентов с гемофилией А и 14 пациентов с гемофилией В.

В структуре гемофилической артропатии у пациентов с гемофилией А в возрасте 18-45 лет (n=320) I стадия (ранняя, функциональная) выявлена у 106 пациентов (33,1%). Рентгенологически у этих пациентов суставная щель сохранена, костные структуры не деформированы, остеофиты и субхондральные кисты отсутствуют.

II стадия (начальные структурные изменения) диагностирована у 109 пациентов (34,1%). Для этой стадии характерны умеренное сужение суставной щели до 50% и начальные краевые костные изменения без выраженной деформации суставных поверхностей.

III стадия (развёрнутая артропатия) выявлена у 74 пациентов (23,1%) и сопровождалась выраженным сужением суставной щели более чем на 50%, деформацией суставных поверхностей и формированием костных разрастаний. IV стадия (терминальная) установлена у 31 пациента (9,7%) и характеризовалась резким сужением либо отсутствием суставной щели, грубой деформацией суставных поверхностей и формированием костного анкилоза (таблица 3.8).

Таким образом, результаты, представленные в таблице 3.8, указывают на выраженную возрастную ассоциацию стадий гемофилической артропатии по классификации Arnold-Hilgartner у взрослых пациентов. Во возрастной группе 18-45 лет преобладали ранние стадии (I-II), тогда как у пациентов старше 45 лет существенно чаще регистрировались развёрнутые и терминальные стадии (III-IV), характеризующиеся выраженным сужением суставной щели, деформацией суставных поверхностей и признаками хронического артроза. Указанные различия статистически значимы как при гемофилии А (χ^2 2x4, $p<0,001$), так и

при гемофилии В (χ^2 2x4, p=0,002) в связи с малой численностью подгруппы пациентов старше 45 лет (n=14).

Таблица 3.8. Рентгенологические и компьютерно-томографические признаки артропатии у взрослых пациентов с гемофилией в зависимости от стадии заболевания (по классификации Arnold–Hilgartner) (n=461).

Стадии и рентгенологические признаки	18-45, ГФ А (n=320)	18-45, ГФ В (n=52)	>45, ГФ А (n=75)	>45, ГФ В (n=14)
I (ранняя, функциональная) Суставная щель сохранена. Костные структуры без деформации, остеофитов и, субхондральных кист	106 (33,1%)	22 (42,3%)	6 (8,0%)	1 (7,1%)
II (начальные структурные изменения): Умеренное сужение суставной щели (до 50%). Начальные краевые костные изменения, без выраженной деформации суставных поверхностей.	109 (34,1%)	18 (34,6%)	18 (24,0%)	3 (21,4%)
III (развёрнутая артропатия) Выраженное сужение суставной щели (более 50%). Деформация суставных поверхностей, костные разрастания, признаки хронического артроза.	74 (23,1%)	10 (19,2%)	28 (37,3%)	6 (42,9%)
IV (терминальная стадия) Резкое сужение или отсутствие суставной щели. Грубая деформация суставных поверхностей, костный анкилоз.	31 (9,7%)	2 (3,8%)	23 (30,7%)	4 (28,6%)
Итого	320 (100,0%)	52 (100,0%)	75 (100,0%)	14 (100,0%)

Сравнение распределения стадий (I-IV)	P
ГФ А: 18-45 vs >45 (2x4)	<0,001
ГФ В: 18-45 vs >45 (2x4)	0,002
18-45: ГФ А vs ГФ В (2x4)	0,373
>45: ГФ А vs ГФ В (2x4)	0,984

Примечание: p – статистическая значимость различий распределения стадий по критерию χ^2 Пирсона (2x4). При малых ожидаемых частотах – точный критерий Фишера

Доминирование гемофилии А во всех стадиях заболевания отражает её более высокую распространённость в популяции и подчёркивает необходимость ранней диагностики, динамического рентгенологического и КТ-мониторинга, а также своевременной коррекции заместительной терапии с

целью замедления прогрессирования суставного поражения и предотвращения инвалидизации пациентов.

Анализ рентгенологических признаков поражения суставов у детей с гемофилией в зависимости от возраста показал чёткую возрастную эволюцию изменений – от преимущественно функциональных нарушений в младших возрастных группах к появлению единичных структурных признаков в подростковом возрасте (таблица 3.9).

Таблица 3.9. Рентгенологические признаки поражения суставов у детей с гемофилией в зависимости от возраста, n (%)

Рентгенологический признак	1-5 лет		6-12 лет		13-17 лет	
	ГФ А (n=40)	ГФ В (n=15)	ГФ А (n=140)	ГФ В (n=45)	ГФ А (n=48)	ГФ В (n=23)
Выпот, расширение суставной щели	30 (75,0%)	12 (80,0%)	60 (42,9%)	18 (40,0%)	8 (16,7%)	4 (17,4%)
Умеренное сужение суставной щели	1 (2,5%)	0 (0,0%)	6 (4,3%)	1 (2,2%)	5 (10,4%)	2 (8,7%)
Выраженное сужение суставной щели	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
Неровность суставных поверхностей	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,3%)	2 (8,7%)
Субхондральная остеопения	2 (5,0%)	1 (6,7%)	8 (5,7%)	2 (4,4%)	5 (10,4%)	2 (8,7%)
Субхондральные кисты (единичные)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	1 (4,3%)
Деформация эпифизов/суставных поверхностей	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	1 (4,3%)
Остеофиты	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
Анкилоз	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: в таблице представлены абсолютные значения и относительная частота признаков (n, %) в соответствующих возрастных группах. Проценты рассчитаны от общего числа пациентов в каждой подгруппе по типу гемофилии

В группе детей 1-5 лет как при гемофилии А, так и при гемофилии В доминировали функциональные изменения, представленные выпотом и расширением суставной щели (75,0% и 80,0% соответственно). Структурные рентгенологические признаки (сужение суставной щели, неровность суставных поверхностей, субхондральные изменения) в данной возрастной группе практически не выявлялись, что свидетельствует об отсутствии сформированного хондрально-костного поражения.

У детей 6-12 лет сохранялось преобладание функциональных изменений, однако отмечалось появление единичных ранних структурных признаков. Частота выпота и расширения суставной щели снижалась (42,9% при гемофилии А и 40,0% при гемофилии В), одновременно регистрировались первые случаи умеренного сужения суставной щели (4,3% и 2,2%), субхондральной остеопении (5,7% и 4,3%), а также единичные признаки начальной перестройки суставных поверхностей. Эти изменения носили ограниченный характер и не сопровождались грубой деформацией суставов.

В подростковой группе 13-17 лет выявлялось дальнейшее снижение частоты функциональных проявлений (выпот – 16,7% при гемофилии А и 17,4% при гемофилии В) и появление структурных рентгенологических изменений, отражающих начальные стадии формирования гемофилической артропатии. В этой возрастной группе регистрировались умеренное и выраженное сужение суставной щели, неровность суставных поверхностей, субхондральная остеопения, единичные субхондральные кисты и признаки деформации эпифизов. При этом все структурные изменения носили единичный или малочастотный характер и выявлялись несколько чаще у пациентов с гемофилией А по сравнению с гемофилией В.

Для всех возрастных групп остеофитоз и анкилоз не были характерны, что подтверждает отсутствие выраженных дегенеративно-деструктивных изменений суставов в детском возрасте.

Таким образом, рентгенологические признаки поражения суставов у детей с гемофилией имеют выраженную возрастную зависимость. В младших возрастных группах преобладают функциональные изменения, обусловленные острыми и повторными гемартрозами, без формирования стойких структурных повреждений. В подростковом возрасте появляются первые рентгенологические признаки структурного поражения суставов, однако они носят ограниченный и начальный характер. Более высокая частота отдельных структурных изменений у детей с гемофилией А указывает на тенденцию к более раннему формированию артропатии по сравнению с гемофилией В. Полученные данные подтверждают важность ранней профилактики

гемартрозов и динамического лучевого контроля для предупреждения прогрессирования суставного поражения.

Гемартроз у детей отличался острым течением, сопровождался болевым синдромом и припухлостью, носил преимущественно функционально обратимый характер и характеризовался минимальными рентгенологическими изменениями, тогда как у взрослых пациентов он, как правило, развивался на фоне хронического поражения суставов и имел более тяжёлое, прогрессирующее течение, сопровождавшееся разрушением и выраженным истончением хрящевой ткани, сужением суставной щели, формированием субхондральных кист, эрозивными изменениями костной ткани, разрастанием остеофитов и дегенерацией менисков.

3.5. Ультрасонографические проявления поражений суставов у пациентов с гемофилией в зависимости от тяжести течения заболевания

В ходе ультрасонографического обследования взрослых пациентов с различной тяжестью течения гемофилии было установлено, что ультрасонографический метод обладает высокой чувствительностью в выявлении ранних признаков поражения суставов.

Ультрасонографическое исследование суставов было выполнено у пациентов с гемофилией А и В, распределённых по тяжести течения заболевания следующим образом: при лёгком течении обследованы 7 и 10 пациентов соответственно, при среднетяжёлом – 23 и 23 пациента, а при тяжёлом течении – 27 пациентов с гемофилией А и 26 пациентов с гемофилией В.

У пациентов с лёгкой формой заболевания эхографические изменения носили преимущественно единичный и функциональный характер. Так, эпизодические гемартрозы регистрировались у 6 из 7 пациентов с гемофилией А (89,7%) и лишь у 2 из 10 пациентов с гемофилией В (20,0%), что указывает на более высокую склонность к суставным кровоизлияниям при гемофилии А даже при лёгком течении. Среди структурных изменений преобладало наличие жидкости в полости сустава, выявленное у 2 пациентов с гемофилией А (30,0%)

и у 2 пациентов с гемофилией В (15,0%), а также утолщение синовиальной оболочки, отмеченное у 2 пациентов (23,0%) с гемофилией А и у 1 пациента (9,0%) с гемофилией В. Данные признаки отражают начальные проявления реактивного синовита без формирования стойких структурных изменений.

При среднетяжёлом течение гемофилии наблюдалось существенное увеличение частоты патологических эхографических признаков, свидетельствующее о переходе к хроническому воспалительно-деструктивному процессу в суставе. Повторные гемартрозы выявлялись у 14 из 23 пациентов с гемофилией А (63,0%) и у 11 из 23 пациентов с гемофилией В (49,0%). Одновременно возрастала частота признаков хронического синовита, диагностированного у 12 пациентов (53,0%) с гемофилией А и у 10 пациентов (45,0%) с гемофилией В. Кроме того, у пациентов данной группы отмечались утолщение суставной капсулы – у 10 пациентов (43,0%) с гемофилией А и у 8 пациентов (33,0%) с гемофилией В, а также разрастание синовиальной оболочки с фиброзными изменениями, выявленное у 5 пациентов (23,0%) с гемофилией А и у 2 пациентов (9,0%) с гемофилией В. Эти изменения отражают формирование стойкого хронического воспалительного процесса с началом фиброзной перестройки суставных структур.

У пациентов с тяжёлым течением заболевания ультразвуковая картина соответствовала сформировавшейся гемофилической артропатии с выраженными структурными и дегенеративно-деструктивными изменениями суставов. Деформация суставных поверхностей регистрировалась у 25 из 27 пациентов с гемофилией А (93,0%) и у 11 из 26 пациентов с гемофилией В (43,0%). Фиброзные включения в полости сустава выявлялись у 25 пациентов (91,0%) с гемофилией А и у 10 пациентов (40,0%) с гемофилией В, а расширение суставной полости – у 24 пациентов (89,0%) и 10 пациентов (37,0%) соответственно. Часто визуализировались кровоизлияния в синовиальную оболочку в виде гиперэхогенных участков – у 23 пациентов (85,0%) с гемофилией А и у 9 пациентов (33,0%) с гемофилией В. Признаки костной деструкции и снижения минеральной плотности также встречались

преимущественно при гемофилии А: мелкоочаговые деструкции костной ткани выявлены у 21 пациента (77,0%) с гемофилией А и у 8 пациентов (29,0%) с гемофилией В, диффузный остеопороз – у 16 пациентов (59,0%) и 7 пациентов (25,0%) соответственно. Изменения связочного аппарата, включая его утолщение и снижение эхогенности, фиксировались у более чем половины пациентов с тяжёлой гемофилией А (15 пациентов – 55,0% и 14 пациентов – 53,0%), тогда как при гемофилии В данные признаки выявлялись значительно реже (по 6 пациентов – 23,0%). Формирование остеофитов также чаще регистрировалось при гемофилии А: краевые – у 13 пациентов (49,0%), выраженные – у 13 пациентов (47,0%), тогда как при гемофилии В – у 5 (19,0%) и 3 (10,0%) пациентов соответственно (таблица 3.10).

Следует отметить, что при лёгком течении гемофилии эпизодические гемартрозы достоверно чаще выявлялись у пациентов с гемофилией А по сравнению с гемофилией В (79,0% против 17,0%; p = 0,018).

При среднетяжёлом течении статистически значимых различий между группами по частоте хронического синовита не выявлено (53,0% и 45,0%; p = 0,54).

При тяжёлом течении заболевания деформация суставных поверхностей значительно чаще регистрировалась у пациентов с гемофилией А (93,0%) по сравнению с гемофилией В (43,0%; p <0,001) (таблица 3.10).

Таблица 3.10. Ультрасонографические признаки поражения суставов у пациентов с гемофилией А и В в зависимости от тяжести течения заболевания (абсолютное число пациентов и доля, %)

Ультрасонографический признак	Лёгкое			Среднетяжёлое			Тяжёлое		
	А (n=7)	В (n=10)	p	А (n=23)	В (n=23)	P	А (n=27)	В (n=26)	p
Эпизодические повторные гемартрозы	6 (89,7%)	2 (20,0%)	0,015	14 (60,9%)	11 (47,8%)	0,540	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Наличие жидкости в полости сустава	2 (28,6%)	2 (20,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	24 (88,9%)	10 (38,5%)	<0,001
Утолщение синовиальной оболочки	2 (28,6%)	1 (10,0%)	0,536	12 (52,2%)	10 (43,5%)	0,768	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000

Хронический синовит	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	12 (52,2%)	10 (43,5%)	0,768	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Утолщение суставной капсулы	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	10 (43,5%)	8 (34,8%)	0,764	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Разрастание синовиальной оболочки с фиброзными изменениями	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	5 (21,7%)	2 (8,7%)	0,420	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Деформация суставных поверхностей	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	25 (92,6%)	11 (42,3%)	<0,001
Фиброзные включения в полости сустава	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	25 (92,6%)	10 (38,5%)	<0,001
Расширение суставной полости	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	24 (88,9%)	10 (38,5%)	<0,001
Кровоизлияния в синовиальную оболочку (гиперэхогенные участки)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	23 (85,2%)	9 (34,6%)	<0,001

Продолжение таблицы 3.10.

Мелкоочаговые деструкции костной ткани	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	21 (77,8%)	8 (30,8%)	<0,001
Признаки диффузного остеопороза	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	16 (59,3%)	7 (26,9%)	0,029
Утолщение связочного аппарата	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	15 (55,6%)	6 (23,1%)	0,020
Снижение эхогенности связочного аппарата	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	14 (51,9%)	6 (23,1%)	0,048
Краевые остеофиты	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	13 (48,1%)	5 (19,2%)	0,037

Примечание: p – статистическая значимость различий частоты признака между ГФ А и ГФ В внутри каждой степени тяжести по точному критерию Фишера (2x2). Проценты рассчитаны от n в соответствующей подгруппе

Таким образом, сравнительный анализ ультрасонографических данных показал, что наибольшие межгрупповые различия между гемофилией А и гемофилией В выявляются при тяжёлом течении заболевания. Уже при лёгком течении гемофилии эпизодические повторные гемартрозы достоверно чаще регистрировались при гемофилии А по сравнению с гемофилией В (6/7 (85,7%)

и 2/10 (20,0%); p=0,015). При этом по отдельным эхографическим признакам реактивных изменений (наличие жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки) статистически значимых различий между типами при лёгком течении не выявлено (p>0,536).

При среднетяжёлом течении заболевания частота хронического синовита, утолщения суставной капсулы и фиброзных изменений синовиальной оболочки между гемофилией А и В статистически значимо не различалась (p=0,420-0,768), что указывает на сопоставимую представленность этих ультрасонографических признаков в данной страте.

Наиболее выраженные различия между группами установлены при тяжёлом течении гемофилии: у пациентов с гемофилией А значимо чаще выявлялись деформация суставных поверхностей, фиброзные включения, расширение суставной полости, признаки кровоизлияний в синовиальную оболочку и мелкоочаговой костной деструкции (p<0,001), а также чаще регистрировались признаки диффузного остеопороза (p=0,029) и краевых остеофитов (p=0,037). Эти данные отражают более высокую частоту структурных изменений при тяжёлом течении гемофилии А по сравнению с гемофилией В.

3.6. Частота и характер осложнений гемофилии у пациентов в условиях летнего сезона

Выявлено, что пациенты с гемофилией реагируют на изменения погодных условий: в жаркий период года частота и структура осложнений возрастали по сравнению с холодным временем года.

Проведённые научные исследования подтверждают, что склонность к гемофильным кровотечениям увеличивается при изменении климатических условий региона пребывания.

Изучение структуры осложнений у пациентов с гемофилией А и В показало, что как при гемофилии А, так и при гемофилии В наиболее часто в жаркий период года регистрировались такие осложнения, как гемартрозы (79,0% против 17,0%), гематомы мягких тканей (77,0% против 15,0%) и спонтанные кровотечения (67,0% против 15,0%).

Осложнения второго уровня встречаемости при обеих формах гемофилии включали субконъюнктивальные кровоизлияния (37,0% и 7,0%), желудочно-кишечные кровотечения (22,2% и 5,7%), внутричерепные кровоизлияния (3,0% и 1,0%) наблюдались значительно реже и занимали второстепенное место в структуре осложнений (рисунок 3.3).

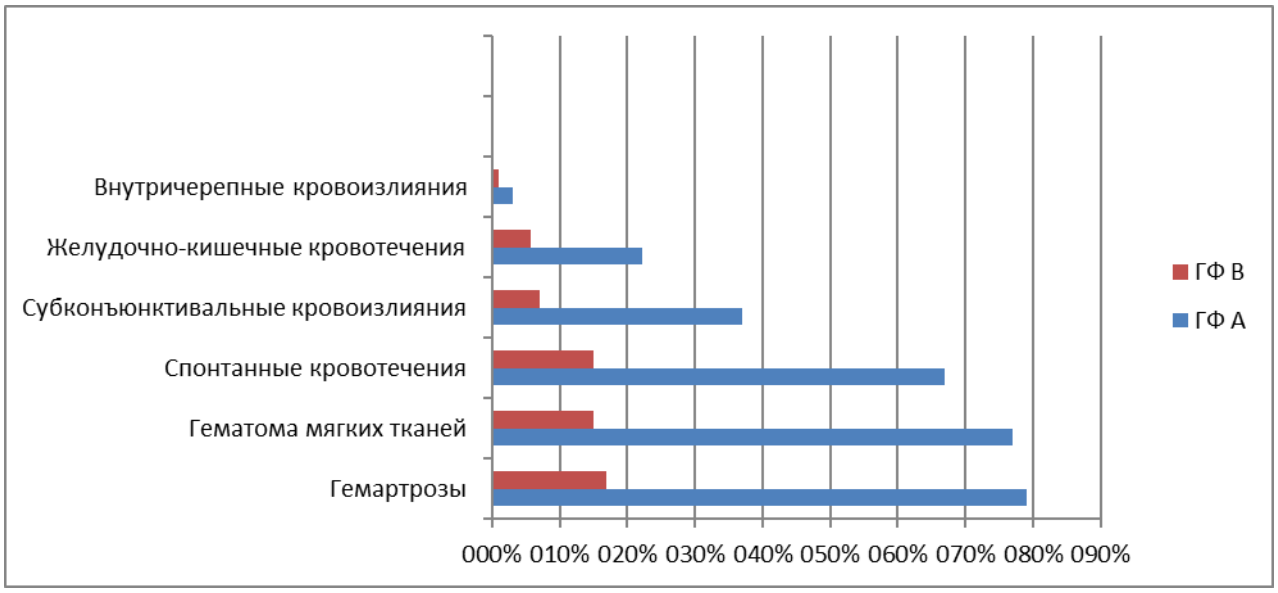

Рисунок 3.3. Структура и частота осложнений у пациентов с гемофилией

Таким образом, в жаркий период года частота осложнений возрастала по сравнению с холодным временем. Наиболее распространёнными осложнениями гемофилии являлись гемартрозы, гематомы мягких тканей, спонтанные кровотечения, тогда как субконъюнктивальные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния выступали на второй план.

Случай из клинической практики.

Больной Г. Ш., 24.12.2001 года рождения, житель района Носири Хусрава, села Пахтаабад, госпитализирован в гематологическое отделение ГУ НМЦРТ «Шифобахш» 11.10.2022 и выписан 11.11.2022.

С диагнозом: гемофилия «В», среднетяжёлая стадия, в стадии обострения.

Осложнение: артропатия коленных и локтевых суставов. Межмышечная гематома правой голени.

Больной в сознании, отвечает на вопросы полностью и правильно. Щитовидная железа невелика. Правильно понимает окружающую среду и время. Патологических рефлексов нет.

Жалобы больного при госпитализации: общая слабость, вялость, головная боль, снижение аппетита, боли в коленных и локтевых суставах, ограничение движения в них.

Из anamnezis morbi: считает себя больным с детства, находится под наблюдением врача-гематолога с диагнозом гемофилия "В". Регулярно получает амбулаторное и стационарное лечение у врача-гематолога. Принимаемые лекарственные средства – рекомбинантные факторы крови, кровоостанавливающие препараты, анальгетики, криопреципитат, замороженная сыворотка и др. Ухудшение состояния в последнюю неделю он отмечает после усиления болей и кровотечения из носа, в связи с чем больной был госпитализирован в гематологическое отделение.

Из anamnezis vitae: больной был третьим ребёнком, родившимся в семье рабочего и выросшим в относительно благополучных материально-бытовых условиях, образование среднее. Одинокий. Из перенесённых заболеваний отмечает – грипп. Туберкулёз и венерические заболевания у себя и своих родственников отрицает. Непереносимости лекарств нет.

Status praesens. Общее состояние больного тяжёлое, тяжесть состояния обусловлена основным заболеванием. Кожа и слизистые оболочки бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Подкожно-жировой слой распределён равномерно.

Со стороны опорно-двигательного аппарата обнаружены – анкилоз костей запястья и локтевого сустава. Отёков нет.

При аускультации лёгких определяется везикулярное дыхание. Сердечные тоны ясные, ритмичные; работа сердца не нарушена. Артериальное

давление – 110/70 мм рт. ст., пульс – 80 уд./мин, ритмичный, полный, равномерный, одинаковый на обеих руках. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не пальпируются, размеры печени по Курлову –9×8×7 см. Стул регулярный. Область почек без патологических изменений, почки не пальпируются в трёх положениях. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные исследования: группа крови – III, резус-положительный (+). Общий анализ крови от 12.10.2022: эритроциты – $2{,}50\times10^{12}$/л, гемоглобин – 60 г/л, цветовой показатель – 0,72; тромбоциты – 180*109/л; лейкоциты – 8,40*109/л, эозинофилы – 1,0%; лимфоциты – 12,0%; моноциты – 2,0%; СОЭ – 15 мм/ч. В динамике (18 октября 2022 г): эритроциты – 3,10*1012/л; гемоглобин – 66 г/л; цветной показатель крови – 0,63; тромбоциты – 353*109/л; лейкоциты – 7,50*109/л; эозинофилы – 1,80%; лимфоциты – 24,50%; моноциты – 5,60%; СОЭ – 38 мм/ч.; от 28 октября 2022 г.: эритроциты – 3,40*1012/л; гемоглобин – 76 г/л; цветной показатель крови – 0,67; тромбоциты – 436*109/л; лейкоциты – 8,30*109/л; эозинофилы – 1,0%; лимфоциты – 13,10%; моноциты – 9,30%; СОЭ – 63 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет – жёлтый; прозрачность – прозрачная; pH – 6,0; белок 0,066%; глюкоза – отрицательная; кетоны – отрицательные; билирубин – отрицательный; уробилиноген – в пределах нормы; относительная плотность – 1010; тонкий эпителий в препарате – мало; неизменённые эритроциты в зоне здания – 1-2; лейкоциты – 12-13, не значительное количество оксалатов.

Копрограмма – кал на яйца глист отрицательный.

Биохимические анализы крови:

Коагулограмма от 11 октября 2022 г.: протромбиновый индекс – 38,20%, протромбиновое время – 21,3 секунды; МНО – 1,91; фибриноген – 6,0 г/л; АЧТВ – 96,1, тромбиновое время – 17,0; билирубин, печёночные ферменты, мочевина и креатинин в пределах нормы, фактора IX — 2,8%.

СПИД – отрицательный; Анти-HCV – отрицательный; HvsAg – отрицательный; RW – отрицательный.

ЭКГ: синусовый ритм. Сердечный ритм быстрый – 92 удара в 1 минуту. Ось сердца без отклонений, снижение процессов реполяризации.

На рисунке 3.4 представлена картина гемартроза правого коленного сустава и межмышечных гематом мягких тканей правого бедра.



Рисунок 3.4. Картина гемартроза правого коленного сустава и межмышечных гематом мягких тканей правого бедра у пациента Г.Ш., 2001 года рождения



Рисунок 3.5. Картина гемартроза правого коленного сустава и кровоточащая гематома из мягких тканей правого бедра у пациента Г.Ш., 2001 года рождения



Рисунок 3.6. Картина рентгенограммы с признаками гемартроза у пациента Г.Ш., 2001 года рождения

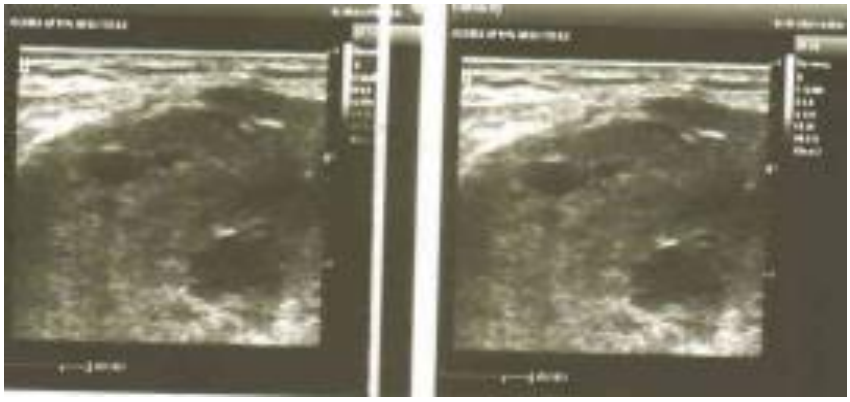

Рисунок 3.7. Артросонография гематомы правого коленного сустава передней поверхности правого бедра пациента Г.Ш., 2001 года рождения

Осмотр специалистов: больной осмотрен д.м.н., профессором Мустафакуловой Н.И., к.м.н., доцентом кафедры Ходжиевой Г.Б., заведующим отделением Рахимовым Б.Р., врачом-гематологом Рахматовым М.К., хирургом.

В отделении получал: фактор свёртывания крови IX – в/в, первоначальная доза МЕ/кг. 50–60. 25–40. 60–70. 30–40. Дицинон 12,5% - 4,0 д/в, цефотаксим 1,0х2 раза в/в, замороженная плазма, криопреципитат в дозе 15-20 МЕ /кг. в/в, эр. массу, транексамовая кислота 5,0 в/в.

После лечения у больного наблюдалось клиническое и лабораторное улучшение. Больной в относительно удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение под наблюдение гематолога.

Рекомендации:

1. Остерегаться физических нагрузок и сквозняков.

2. Наблюдение гематолога и участкового врача.

3. Повторный осмотр гематолога от 11.12.2022.

Таким образом, своевременно оказанная помощь пациенту с гемофилией В привела к клинико-лабораторным и рентгенологическим улучшениям.

3.7. Состояние показателей периферической крови у пациентов с гемофилией

При гемофилии в основном за счёт наличия геморрагического синдрома встречаются анемии различной степени тяжести.

Сравнение показателей периферической крови у пациентов с гемофилией в зависимости от формы и тяжести заболевания приведено в таблице 3.11.

Результаты показали снижение показателей эритроцитов и гемоглобина во всех группах, наиболее выраженное при тяжёлом течении. У пациентов с тяжёлой гемофилией А значения гемоглобина были ниже, чем при среднетяжёлой гемофилии А ($p_{adj}<0,001$), аналогично при гемофилии В ($p_{adj}<0,001$). При сравнении тяжёлых форм гемофилии А и В уровень гемоглобина был статистически значимо ниже при гемофилии А ($p_{adj}<0,001$), что указывает на более выраженный анемический синдром при тяжёлом течении, особенно при гемофилии А.

Для эритроцитов различия между тяжёлой и среднетяжёлой формами сохранялись как при гемофилии А ($p_{adj}<0,001$), так и при гемофилии В ($p_{adj}=0,048$), тогда как различие между тяжёлой гемофилией А и тяжёлой гемофилией В после поправки Holm не достигало уровня статистической значимости ($p_{adj}=0,052$).

Уровень ретикулоцитов во всех группах оставался низким и не демонстрировал ретикулоцитоза, однако между 4 группами выявлены статистически значимые различия (Краскел-Уоллис, $p<0,001$). При тяжёлом течении ретикулоциты были ниже по сравнению со среднетяжёлым течением как при гемофилии А (Манн-Уитни с поправкой Holm, $p_{adj}<0,001$), так и при

гемофилии В (p_adj=0,013). Отсутствие ретикулоцитоза на фоне анемии может отражать ограниченную компенсаторную активацию эритропоэза, возможную роль дефицита железа, хронического воспаления и длительных повторных кровопотерь.

Таблица 3.11. Гематологические показатели у взрослых пациентов с гемофилией в зависимости от формы и тяжести заболевания

Показатель	ГФ А среднетяжёлое (n=243)	ГФ А тяжёлое (n=115)	ГФ В среднетяжёлое (n=48)	ГФ В тяжёлое (n=18)	p
Эритроциты x10^12/л	2,91 [2,61-3,15]	2,30 [2,11-2,48]	3,08 [2,67-3,37]	2,67 [2,15-2,92]	<0,001
Гемоглобин г/л	84,9 [80,1-89,7]	55,0 [49,4-59,8]	96,9 [92,6-102,7]	71,1 [65,2-75,1]	<0,001
Ретикулоциты %	0,27 [0,25-0,29]	0,23 [0,19-0,26]	0,29 [0,27-0,31]	0,26 [0,20-0,29]	<0,001
Тромбоциты x10^9/л	255,6 [230,3-283,0]	261,8 [233,7-282,6]	214,4 [183,4-240,3]	233,0 [163,7-274,8]	<0,001
Лейкоциты x10^9/л	7,5 [6,8-8,2]	8,6 [7,6-9,5]	7,6 [4,8-9,4]	9,4 [8,7-11,1]	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы %	2,6 [1,7-3,5]	2,6 [1,7-3,7]	2,5 [1,3-3,6]	2,9 [2,0-3,4]	0,897
Сегментоядерные нейтрофилы %	55,6 [51,1-58,7]	55,4 [51,7-58,4]	55,8 [52,1-60,0]	52,2 [48,2-55,4]	0,085
Лимфоциты %	34,6 [32,1-38,2]	34,6 [31,2-38,7]	36,4 [31,8-40,2]	34,4 [30,8-40,2]	0,917
Моноциты %	7,9 [7,4-8,6]	9,1 [8,0-10,3]	8,0 [7,1-8,7]	8,9 [7,1-10,6]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателя между 4 независимыми группами (критерий Краскела-Уоллиса), результаты попарных сравнений приведены в тексте

Количество тромбоцитов во всех подгруппах находилось в пределах референсных значений. При этом различия между 4 группами статистически значимы (Краскел-Уоллис, p<0,001), главным образом за счёт более низких значений в группе гемофилии В при среднетяжёлом течении по сравнению с гемофилией А при среднетяжёлом течении (p_adj<0,001). Внутри каждой формы гемофилии при переходе от среднетяжёлого к тяжёлому течению достоверных различий по тромбоцитам не выявлено (p_adj=0,764), что согласуется с коагулопатическим характером геморрагического синдрома.

Общее число лейкоцитов и уровень моноцитов различались между группами (Краскел-Уоллис, p<0,001 для обоих показателей), тогда как

показатели формулы крови по палочкоядерным нейтрофилам и лимфоцитам оставались сопоставимыми (p=0,897 и p=0,917 соответственно), а по сегментоядерным нейтрофилам отмечалась недостоверная тенденция (p=0,085). Эти результаты не позволяют делать категоричный вывод об отсутствии воспалительных изменений, однако выраженных сдвигов лейкоцитарной формулы по представленным показателям не выявлено.

Таким образом, у пациентов с гемофилией выявлены выраженные изменения показателей красной крови, степень которых напрямую зависит от тяжести заболевания. Тяжёлые формы гемофилии А и В характеризуются более выраженной анемией, при этом наиболее неблагоприятные показатели зарегистрированы у пациентов с тяжёлой гемофилией А. Показатели лейкоцитарного и тромбоцитарного звеньев крови существенных отклонений не демонстрируют, что подтверждает ведущую роль дефицита факторов свёртывания в патогенезе геморрагического синдрома. Повышение СОЭ при тяжёлых формах отражает хронический характер патологического процесса и его системное влияние.

3.8. Состояние гемостаза в зависимости от тяжести течения, основных форм гемофилии

Изучение гемостаза у пациентов с гемофилией показало, что при тяжёлом течении заболевания, **развитии ДВС-синдрома**, массивных кровотечениях и гемодилюции, независимо от формы гемофилии, отмечалось снижение уровня тромбоцитов, D-димера, фибриногена, ТПГ, ПИ и факторов свёртывания, при этом ВСК оставался удлинённым. В то же время, в типичных случаях гемофилии данные показатели, как правило, сохраняются в пределах нормы [31].

У пациентов с гемофилией геморрагический синдром может прогрессировать из-за транзиторных расстройств агрегационной способности тромбоцитов, клинически которые проявлялись в виде геморрагических высыпаний и кровотечения из различных органов, в виде выраженной одышки, слабости, недомогания, головокружения и гемофилической артропатии [34].

В связи с неравным объёмом сравниваемых независимых групп (n=243 и n=48) для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча, позволяющий учитывать возможную неоднородность дисперсий. Критический уровень статистической значимости принимался равным p<0,05.

Сравнительные данные показателей гемостаза у больных гемофилией в зависимости от степени тяжести и формы заболевания представлены в таблице 3.12.

Анализ показателей системы гемостаза у пациентов с гемофилией средней степени тяжести (n=291) выявил значимые нарушения по сравнению с группой здоровых лиц (таблица 3.12). У пациентов с гемофилией средней степени тяжести (n=291) по сравнению с контролем отмечалось снижение эритроцитов и гемоглобина: в контрольной группе эритроциты 4,51 [4,21-4,85] x10^12/л и гемоглобин 146,4 [138,6-152,5] г/л, при гемофилии А эритроциты 1,57 [0,56-2,38] x10^12/л и гемоглобин 59,0 [54,3-63,8] г/л, при гемофилии В эритроциты 2,73 [2,29-3,11] x10^12/л и гемоглобин 78,4 [70,1-86,0] г/л; различия между группами статистически значимы (p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3<0,001).

АЧТВ было удлинено: контроль 29,0 [28,6-29,4] с, гемофилия А 38,0 [37,7-38,4] с, гемофилия В 37,0 [36,8-37,2] с (p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3<0,001).

Активность фактора VIII составила 152,0 [132,9-174,1]% в контроле, 43,1 [40,8-45,3]% при гемофилии А и 47,1 [44,8-49,1]% при гемофилии В (p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3<0,001). Активность фактора IX составила 121,3 [102,4-139,7]% в контроле, 83,3 [76,0-89,9]% при гемофилии А и 93,1 [90,7-95,2]% при гемофилии В (p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3<0,001).

Уровень D-димера составил 554,2 [547,0–562,7] нг/л в контрольной группе, 532,0 [526,0–539,1] нг/л – у пациентов с гемофилией А и 516,7 [504,8–525,9] нг/л – при гемофилии В.

Таблица 3.12. Показатели системы гемостаза у взрослых пациентов с гемофилией средней степени тяжести в зависимости от клинической формы (n=291) Me [Q1-Q3]

Показатель	Здоровые (n=30) p1	ГФ А (n=243) p2	ГФ В (n=48) p3	p	p1-2	p1-3	p2-3
Эритроциты, x10^12/л	4,51 [4,21-4,85]	1,57 [0,56-2,38]	2,73 [2,29-3,11]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Гемоглобин, г/л	145,2 [137,0-151,5]	59,1 [54,6-64,0]	79,0 [71,0-85,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АЧТВ, с	29,0 [28,6-29,4]	38,0 [37,7-38,4]	37,0 [36,8-37,2]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D-димер, нг/л	554,2 [547,7-562,7]	532,4 [526,0-539,1]	516,7 [504,8-525,9]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Гематокрит, %	37,5 [36,8-38,7]	30,0 [27,9-31,8]	33,6 [31,2-35,6]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ВСК, мин	3,4 [2,3-4,4]	4,7 [3,9-5,6]	3,9 [3,6-4,2]	<0,001	<0,001	0,070	<0,001
Тромбоциты, x10^9/л	287,9 [264,3-338,6]	257,0 [252,0-262,0]	245,2 [237,7-252,3]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Средний объём тромбоцитов, фл	10,71 [10,60-10,81]	10,30 [10,27-10,33]	10,70 [10,59-10,81]	<0,001	<0,001	0,772	<0,001
Тромбиновое время, с	18,1 [17,2-18,8]	17,3 [17,1-17,5]	17,3 [17,2-17,4]	<0,001	<0,001	<0,001	0,942
ВРК, с	106,4 [99,1-112,0]	129,9 [125,4-134,4]	114,4 [109,6-120,8]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ТПГ, с	517,2 [504,6-526,1]	548,1 [534,5-563,2]	539,8 [529,1-550,5]	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
ПИ, %	123,6 [118,6-132,8]	119,9 [116,5-123,5]	120,2 [114,7-126,1]	<0,001	<0,001	0,027	0,844
Фибриноген, мг/дл	307,0 [306,0-308,1]	309,5 [303,3-315,3]	313,7 [305,6-322,7]	<0,001	<0,001	<0,001	0,016
Фактор VIII, %	152,0 [132,9-174,1]	43,1 [40,8-45,3]	47,1 [44,8-49,1]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Фактор IX, %	121,8 [102,4-139,7]	83,3 [76,0-89,9]	93,1 [90,7-95,2]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами по U-критерию Манна-Уитни (p1-2, p1-3, p2-3) и по критерию Краскела-Уоллиса (p для 3 групп)

Уровень гематокрита составил 37,5 [36,8-38,7]% в контрольной группе; 30,0 [27,9-31,8] – у пациентов с гемофилией А и 33,6 [31,2-35,6]% – гемофилии В, а время свёртывания крови составило 3,4 [2,3–4,4] мин, что статистически значимо отличалось от показателей при тяжёлой гемофилии А – 4,7 [3,9–5,6] мин и при гемофилии В –3,9 [3,6–4,2] мин ($p<0,001$).

Показатели тромбоцитов и их среднего объёма составили 287,9 [264,3-338,6] и 10,71 [10,60-10,81] фл в контроле, 257,0 [252,0-262,0] и 10,30 [10,27-10,33] фл при гемофилии А, 245,2 [237,7-252,3] и 10,70 [10,59-10,81] фл при гемофилии В. Для среднего объёма тромбоцитов различия контроль vs гемофилия В статистически незначимы ($p1-3=0,739$), тогда как для числа тромбоцитов различия между группами статистически значимы ($p1-2<0,001$; $p1-3<0,001$; $p2-3<0,001$).

У пациентов с гемофилией А отмечалось наиболее выраженное удлинение ВРК – 129,9 [125,4–134,4] с и ТПГ – 548,1 [534,5–563,2] с по сравнению с контрольной группой (106,4 [99,1–112,0] с и 517,2 [504,6–526,1] с) и с пациентами с гемофилией В (114,4 [109,6–120,8] с и 539,8 [529,1–550,5] с), что свидетельствует о более выраженном нарушении коагуляционного звена гемостаза; при этом тромбиновое время варьировало незначительно (18,1 [17,2–18,8] с; 17,3 [17,1–17,5] с; 17,3 [17,2–17,4] с), а показатели ПИ оставались относительно стабильными (123,6 [118,6–132,8]%; 119,9 [116,5–123,5]%; 120,2 [114,7–126,1]%), что указывает на сохранность протромбинового комплекса при удлинении внутриплазменных этапов свёртывания.

Фибриноген составил 307,0 [306,0-308,1] мг/дл в контроле, 309,5 [303,3-315,3] мг/дл при гемофилии А и 313,7 [305,9-322,7] мг/дл при гемофилии В; различия контроль vs гемофилия А статистически незначимы ($p1-2=0,116$), тогда как контроль vs гемофилия В и гемофилия А vs гемофилия В значимы ($p1-3<0,001$; $p2-3<0,001$).

Количество и средний объём тромбоцитов у пациентов практически не отличаются от нормальных значений, что говорит о том, что гемофилия в основном влияет на коагуляционный, а не тромбоцитарный компонент гемостаза.

Таким образом, пациенты с гемофилией средней степени тяжести демонстрируют нарушения коагуляционного гемостаза, включая удлинение АЧТВ и снижение активности факторов свёртывания (VIII при гемофилии А и IX при гемофилии В), а также признаки анемического синдрома. Показатели, характеризующие клеточное звено по общему числу тромбоцитов и среднему объёму тромбоцитов, не указывают на выраженное вовлечение тромбоцитарного компонента; при этом функциональная оценка первичного гемостаза требует специальных тестов (агрегация тромбоцитов и др.). При сравнении клинических форм гемофилии выявлены статистически значимые различия по ряду параметров гемостаза, включая АЧТВ, однако абсолютная разница по АЧТВ между гемофилией А и В была небольшой (38,0 [37,6-38,4] с и 37,0 [36,8-37,2] с), что следует учитывать при клинической интерпретации и мониторинге.

3.9. Индивидуальные особенности метаболизма у пациентов с гемофилией

Анализ антропометрических показателей выявил, что пациенты с гемофилией характеризуются выраженными признаками астенизации. Индекс массы тела был статистически значимо ниже в группах гемофилии по сравнению со здоровыми лицами (ГФ А: 18,6 [17,7-19,5 кг/м²; ГФ В: 20,0 [18,9-21,0] кг/м² против 22,6 [21,1-23,7] кг/м²; $p1–2<0,05$; $p1–3<0,05$).

Аналогичная тенденция установлена для окружности талии 76,6 [74,6-78,6] см и 77,4 [75,2-79,7] см против 82,3 [78,8-86,5]; $p<0,05$). Между группами гемофилии А и В статистически значимых различий не выявлено ($p2–3>0,05$), что свидетельствует о сходном характере изменений нутритивного статуса независимо от типа заболевания.

Биохимический анализ выявил снижение общего холестерина и ЛПНП у пациентов с гемофилией по сравнению со здоровыми лицами: общий холестерин 3,30 [3,10-3,50] и 3,53 [3,22-3,82] ммоль/л против 4,46 [4,09-4,82] ммоль/л (p1-2<0,001; p1-3<0,001) и ЛПНП 2,01 [1,74-2,27] и 2,31 [2,11-2,52] ммоль/л против 2,70 [2,50-2,90] ммоль/л (p1-2<0,001; p1-3<0,001). По уровню общего холестерина и ЛПНП выявлены различия между гемофилией А и В (p2-3<0,001). Уровень глюкозы был ниже контрольных значений: 3,51 [3,30-3,71] и 3,69 [3,51-3,89] ммоль/л против 4,79 [4,53-5,07] ммоль/л (p1-2<0,001; p1-3<0,001), при наличии различий между формами (p2-3<0,001); интерпретация требует учёта условий забора крови (натощак) и лабораторных референсов.

Таблица 3.13. Сравнительная характеристика метаболических особенностей у взрослых пациентов с гемофилией среднетяжёлой степени тяжести (n=291), Me [Q1-Q3]

Показатель	Здоровые (n=50) p1	Гемофилия А (n=243) p2	Гемофилия В (n=48) p3	p (3 группы)	p1-2	p1-3	p2-3
ИМТ, кг/м2	22,6 [21,1-23,7]	18,6 [17,7-19,5]	20,0 [18,9-21,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Окружность талии, см	82,3 [78,8-86,5]	76,6 [74,6-78,6]	77,4 [75,2-79,7]	<0,001	<0,001	<0,001	0,273
Холестерин, ммоль/л	4,46 [4,09-4,82]	3,30 [3,10-3,50]	3,53 [3,22-3,82]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,70 [2,50-2,90]	2,01 [1,74-2,27]	2,31 [2,11-2,52]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,79 [4,53-5,07]	3,51 [3,30-3,71]	3,69 [3,51-3,89]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	5,25 [4,53-5,99]	4,20 [3,54-4,88]	4,33 [3,55-5,00]	<0,001	<0,001	<0,001	0,711
Креатинин, мкмоль/л	84,9 [77,3-91,7]	70,0 [68,0-72,0]	70,9 [69,1-72,9]	<0,001	<0,001	<0,001	0,466

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений с поправкой Holm; общий тест Краскела-Уоллиса для 3 групп)

Показатели азотистого обмена также были ниже по сравнению с контрольной группой: мочевина 4,20 [3,54-4,88] и 4,33 [3,55-5,00] ммоль/л против 5,25 [4,53-5,99] ммоль/л (p1-2<0,001; p1-3<0,001) и креатинин 70,0 [68,0-72,0] и 70,9 [69,1-72,9] мкмоль/л против 84,9 [77,3-91,7] мкмоль/л (p1-2<0,001;

p1-3<0,001). Между гемофилией А и В различий по мочевине и креатинину не выявлено (p2-3=0,711 и p2-3=0,466 соответственно) (таблица 3.13). Данные изменения могут отражать особенности нутритивного и метаболического статуса при хроническом заболевании, в том числе потенциально меньшую мышечную массу, однако для причинной интерпретации необходим учёт показателей питания, физической активности и функции печени и почек.

Таким образом, в целом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных гемофилией А и В наблюдается: выраженный дефицит массы тела, уменьшение жировой и мышечной массы, снижение показателей липидного и углеводного обмена, признаки белково-энергетической недостаточности, отсутствие существенных различий между гемофилией А и В по метаболическим параметрам. Все выявленные изменения демонстрируют системный характер метаболических нарушений у пациентов с гемофилией, не зависящий от её типа.

3.10. Состояние электролитного обмена и минеральной плотности у пациентов с гемофилией в зависимости от её формы

По мере прогрессирования гемофилии отмечается нарастание нарушений электролитного обмена и выраженности костно-суставных поражений.

Показатели минерального обмена и уровня витамина D у взрослых пациентов с гемофилией (n=424) отличались между группами (критерий Краскела-Уоллиса, p<0,001 для Ca, Na, K и витамина D) (таблица 3.14).

У взрослых пациентов с гемофилией наблюдаются выраженные нарушения минерального обмена и дефицит витамина D, которые зависят от тяжести заболевания и формы гемофилии. Так, уровень кальция у пациентов со среднетяжёлой формой гемофилии был значительно ниже контрольных значений (1,5–1,9 ммоль/л против 2,27 ммоль/л в контрольной группе, p<0,01), при тяжёлой форме гемофилии снижение кальция было ещё более выраженным, особенно у пациентов с гемофилией А (1,3 ммоль/л), что указывает на статистически значимые различия между среднетяжёлыми и тяжёлыми формами (p<0,05).

Аналогично, концентрации натрия и калия в крови пациентов с гемофилией были снижены по сравнению с контрольной группой: натрий колебался от 109 до 120 ммоль/л, калий – от 2,3 до 3,0 ммоль/л, при этом у пациентов с тяжёлой формой заболевания показатели минералов были наиболее низкими, что подтверждается значимыми различиями между группами ($p<0,05–0,01$).

Уровень витамина D у всех пациентов с гемофилией был ниже нормы, при этом дефицит был наиболее выражен у пациентов с тяжёлой формой гемофилии А (13,3 нг/мл), а у пациентов со среднетяжёлой формой наблюдались умеренные отклонения (17,3–18,5 нг/мл), с достоверными различиями между контрольной группой и исследуемыми группами ($p<0,01$), а также между среднетяжёлой и тяжёлой формой ($p<0,05$).

Состояние минерального обмена у пациентов с гемофилией в зависимости от её формы представлено в таблице 3.14.

Таблица 3.14. Минеральный обмен и уровень витамина D у взрослых пациентов с гемофилией с учётом формы и тяжести заболевания (n=424)

Показатель	Контроль (n=20)	ГФ А средне-тяжёлое (n=243)	ГФ В средне-тяжёлое (n=48)	ГФ А тяжёлое (n=115)	ГФ В тяжёлое (n=18)	p (5 групп)
Ca, ммоль/л	2,27 [2,22-2,31]	1,50 [1,48-1,52]	1,90 [1,88-1,92]	1,30 [1,27-1,33]	1,90 [1,88-1,92]	<0,001
Na, ммоль/л	135,3 [123,9-146,7]	119,0 [118,5-119,5]	120,0 [119,7-120,4]	109,0 [108,8-109,2]	117,0 [116,7-117,3]	<0,001
K, ммоль/л	3,50 [3,47-3,53]	2,70 [2,63-2,77]	3,00 [2,94-3,06]	2,31 [2,11-2,51]	2,70 [2,68-2,72]	<0,001
Витамин D, нг/мл	23,3 [23,3-23,3]	17,3 [16,4-18,1]	18,5 [17,9-19,2]	13,3 [12,3-14,3]	17,5 [16,7-18,4]	<0,001

Результаты попарных сравнений

Показатель	КГ и ГФ-А ст	КГ и ГФ-В ст	ГФ-А ст и ГФ-В ст	ГФ-А ст и ГФ-А тяж	ГФ-В ст и ГФ-В тяж	ГФ-А тяж и ГФ-В тяж
Ca, ммоль/л	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,857	<0,001
Na, ммоль/л	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
K, ммоль/л	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Витамин D, нг/мл	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений с поправкой Holm; общий тест Краскела-Уоллиса для 3 групп)

Таким образом, данные показывают, что у взрослых пациентов с гемофилией наблюдаются значительные нарушения минерального обмена и выраженный дефицит витамина D, причём тяжёлая форма заболевания сопровождается более выраженными отклонениями, что подчёркивает необходимость систематического мониторинга этих показателей и при необходимости их коррекции.

У пациентов с ГФ «А» и «В» гемофилическая артропатия проявлялась клиническими признаками остеопороза ($p<0,01$).

С помощью денситометрии у 15 больных с хронической гемофилией «А» и у 15 больных с хронической гемофилией «В» было проведено исследование минеральной плотности костной ткани (таблица 3.15).

Как показано в таблице 3.15, анализ МПКТ у взрослых пациентов с гемофилией выявил выраженные различия в зависимости от формы заболевания. У пациентов с гемофилией А значение T-score составило -2,71 [-2,79--2,50], что соответствует критериям остеопороза по классификации ВОЗ ($T \leq -2,5$). Остеопороз был выявлен у 13 из 15 пациентов (86,7%), тогда как остеопения – у 2 из 15 (13,3%); различия по доле остеопороза и остеопении между гемофилией А и В статистически значимы ($p=0,003$). В группе гемофилии В значение T-score составило -1,54 [-1,58--1,43], что соответствует остеопении (T от -1,0 до -2,5); остеопения зарегистрирована у 11 из 15 пациентов (73,3%), остеопороз – у 4 из 15 (26,7%). В контрольной группе T-score находился в пределах нормы: 0,43 [0,43-0,45]. Межгрупповые различия T-score статистически значимы ($p<0,001$). Значения Z-score также различались между группами ($p<0,001$): при гемофилии А -0,89 [-0,91--0,81], при гемофилии В -2,17 [-2,25--2,02], в контрольной группе 1,46 [1,46-1,47]. Более низкие значения Z-score отражают снижение костной массы относительно возрастной нормы.

Таблица 3.15. Минеральная плотность костной ткани у взрослых пациентов с гемофилией в зависимости от формы заболевания

Показатель	Гемофилия А (n=15)	Гемофилия В (n=15)	Контроль (n=5)	p (3 группы)	p (A vs B)
T-score, Me [Q1-Q3]	-2,71 [-2,79--2,50]	-1,54 [-1,58--1,43]	0,43 [0,43-0,45]	<0,001	<0,001
Z-score, Me [Q1-Q3]	-0,89 [-0,91--0,81]	-2,17 [-2,25--2,02]	1,46 [1,46-1,47]	<0,001	<0,001
Остеопения, n (%)	2 (13,3%)	11 (73,3%)	0 (0,0%)	<0,001	0,003
Остеопороз, n (%)	13 (86,7%)	4 (26,7%)	0 (0,0%)	<0,001	0,003
Категория ВОЗ по T-score (преобладающая)	Остеопороз (T ≤ -2,5)	Остеопения (-1,0 > T > -2,5)	Норма		

Примечание: 1) Для T-score и Z-score: p (3 группы) – критерий Краскела-Уоллиса; p (A и B) - U-критерий Манна-Уитни (two-sided). 2) Для частот остеопении и остеопороза: p (3 группы) – точный тест 3x2 с фиксированными маргинами; p (A и B) – точный критерий Фишера (2x2)

Таким образом, у взрослых пациентов с гемофилией выявлено значимое снижение МПКТ, степень выраженности которого зависит от формы заболевания. Наиболее тяжёлые изменения МПКТ характерны для гемофилии А, при которой преобладает остеопороз, тогда как при гемофилии В чаще диагностируется остеопения с меньшей распространённостью остеопороза. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости регулярного мониторинга минеральной плотности костной ткани и раннего проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение остеопоротических осложнений у пациентов с гемофилией.

Случай из клинической практики. Мужчина, 43 года, обратился к семейному врачу с жалобами на боли и отёчность в коленных суставах, на носовые кровотечения. Со слов вышеуказанные жалобы появились 5 месяцев назад, с детства замечал появление частых синяков при лёгких травмах. В семье дед и брат страдают гемофилией.

Пациент был осмотрен врачом-гематологом.

При объективном обследовании: кожа и слизистые оболочки бледные, лимфоузлы не пальпируются увеличенными. Имеются признаки кровоточивости дёсен, геморрагии на передней поверхности живота и предплечьях, отёчность обоих коленных суставов. Аускультативно в лёгких

определяется везикулярное дыхание. Пульс – 85 уд/мин, артериальное давление – 120/70 мм. рт. ст.

Гемограмма: эритроциты: 4.7 х 10^12/л; гемоглобин: 125 г/л; лейкоциты: 6,5 х 10^9/л; тромбоциты: 185 х 10^9/л; гематокрит: 0,45; средний объём эритроцитов (MCV): 89,5 фл (норма 80–100 фл); среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH): 29,7 пг (норма 27–32 пг).

Коагулограмма: протромбиновое время: 13,5 сек. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ): 63 сек. Фибриноген: 3.7 г/л (норма 2.0–4.0 г/л), Д-димер: 0,7 мкг/мл. Уровень фактора VIII: 23% от нормы (норма 50–150%), что подтверждает наличие гемофилии А. **Минеральная плотность костей (МПКТ):** денситометрия в области шейки бедра: 0.845 г/см² (норма 0,9–1.3 г/см²). T-score: -2,3 (умеренная остеопения, риск переломов повышен).

Диагноз: гемофилия А (дефицит фактора VIII), умеренная остеопения.

Таким образом, этот клинический случай показывает, что для постановки диагноза необходим комплексный подход к обследованию больного с гемофилией, включая лабораторные исследования и дополнительные методы диагностики (МПКТ). Развитие остеопороза и остеопении у больных с ГФ можно объяснить нарушением электролитного обмена и прогрессированием воспалительного процесса. Это доказывает, что у пациентов с ГФ необходимо в динамике наблюдать за уровнем электролитов крови.

В таблице 3.16 представлено сравнение выраженности болевого синдрома у пациентов с гемофилической артропатией в зависимости от формы и степени тяжести заболевания по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Анализ выраженности болевого синдрома у взрослых пациентов с гемофилической артропатией по ВАШ показал увеличение доли умеренной и сильной боли при переходе от среднетяжёлого к тяжёлому течению заболевания.

Таблица 3.16. Выраженность болевого синдрома у взрослых пациентов с гемофилической артропатией в зависимости от формы и тяжести заболевания (по ВАШ)

Течение	Категория боли (баллы)	ГФ А	ГФ В	p (А и В)
Лёгкое (n=37; 8,0%)	-	-	-	
Среднетяжёлое (n=291; 63,1%)	Боль отсутствует (0-4)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	Лёгкая боль (5-44)	73 (30,0%)	15 (31,2%)	0,865
	Умеренная боль (45-74)	135 (55,6%)	25 (52,1%)	0,751
	Сильная боль (75-100)	35 (14,4%)	8 (16,7%)	0,660
Тяжёлое (n=133; 28,9,0%)	Боль отсутствует (0-4)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	Лёгкая боль (5-44)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	Умеренная боль (45-74)	38 (33,0%)	5 (27,8%)	0,790
	Сильная боль (75-100)	77 (67,0%)	13 (72,2%)	0,790

Примечание: p – статистическая значимость различий частоты категории боли между ГФ А и ГФ В (точный критерий Фишера, 2x2, two-sided). Для общего сравнения распределений по категориям (без разбивки по строкам): среднетяжёлое течение p=0,884 (2x3, $\chi 2$ без поправки), тяжёлое течение p=0,657 (2x2, $\chi 2$ без поправки)

При лёгком течении гемофилии (n=37; 8,0%) болевой синдром по шкале ВАШ у обследованных пациентов отсутствовал во всех подгруппах, независимо от формы заболевания (гемофилия А и В), что указывает на минимальное клиническое влияние артропатии на качество жизни данной категории больных.

При среднетяжёлом течении (n=291; 63,1%) у пациентов с гемофилией А лёгкая боль (5-44 балла) отмечалась у 73/243 (30,0%), умеренная (45-74 балла) – у 135/243 (55,6%), сильная (75-100 баллов) – у 35/243 (14,4%). У пациентов с гемофилией В распределение было сопоставимым: 15/48 (31,2%), 25/48 (52,1%) и 8/48 (16,7%) соответственно. Между гемофилией А и В статистически значимых различий по частоте категорий боли при среднетяжёлом течении не выявлено (p=0,865; p=0,751; p=0,660).

При тяжёлом течении (n=133; 28,9%) лёгкая боль (5-44 балла) не регистрировалась. Умеренная боль (45-74 балла) отмечалась у 38/115 (33,0%) при гемофилии А и у 5/18 (27,8%) при гемофилии В, сильная боль (75-100 баллов) – у 77/115 (67,0%) и у 13/18 (72,2%) соответственно; различия между формами гемофилии не достигали статистической значимости (p=0,790).

Таким образом, при тяжёлом течении доля сильной боли существенно выше, чем при среднетяжёлом течении как при гемофилии А (67,0% против 14,4%), так и при гемофилии В (72,2% против 16,7%) ($p<0,001$ для сравнения доли сильной боли между тяжёлым и среднетяжёлым течением внутри каждой формы).

Различия между гемофилией А и В носят ограниченный характер и проявляются преимущественно при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания, тогда как при выраженном болевом синдроме интенсивность боли определяется в большей степени степенью тяжести артропатии, а не формой гемофилии. Полученные данные подчёркивают клиническую значимость болевого синдрома как одного из ключевых проявлений прогрессирования гемофилической артропатии и необходимость его учёта при выборе тактики лечения и реабилитации пациентов.

3.11. Особенности клинического течения и состояния системы гемостаза у женщин с гемофилией

Клинические особенности и факторы риска женской гемофилии остаются недостаточно изученными. Опираясь на проведённое исследование и существующие представления о специфике заболевания у женщин, мы сосредоточились на ключевых патогенетических механизмах и условиях, способствующих развитию геморрагического синдрома. Такое предварительное изложение обосновывает необходимость последующего анализа полученных результатов.

Проведён ретроспективный анализ 15 клинических случаев гемофилии у женщин за период 2014–2024 гг. Среди 11 обследованных пациенток с гемофилией А 4 женщины в возрасте 12–36 лет были из Согдийской области, 5 – из Хатлонской области в возрасте 35–59 лет, и 2 – из города Душанбе в возрасте 35–37 лет, тогда как 4 пациентки с гемофилией В в возрасте 39–69 лет проживали в РРП (таблица 3.17).

Из таблицы 3.17 видно, что среди 15 обследованных женщин с гемофилией большинство (11 пациенток) имели гемофилию А, тогда как

гемофилия В была выявлена у 4 женщин, причём все случаи гемофилии В приходились на пациенток из РРП.

Таблица 3.17. Распределение пациенток с гемофилией по типу заболевания, возрасту и региону проживания

Тип гемофилии	Регион проживания	Возрастной диапазон (лет)	Количество пациенток (n)
Гемофилия А	Согдийская область	12–36	4
Гемофилия А	Хатлонская область	35–59	5
Гемофилия А	г. Душанбе	35–37	2
Гемофилия В	РРП	39–69	4

Примечание: для анализа распределения пациенток по типу гемофилии, возрасту и регионам применялась описательная статистика; различия по частотам оценивались с использованием χ^2-критерия Пирсона (при малых выборках – точного критерия Фишера). Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Наибольшее количество пациенток с гемофилией А наблюдалось в Хатлонской области – 5 женщин в возрасте от 35 до 59 лет. Немного меньшее количество пациенток проживало в Согдийской области – 4 женщины в возрасте 12–36 лет, что может указывать на более раннее выявление заболевания в этом регионе. Ещё 2 женщины с гемофилией А были из города Душанбе, в возрасте 35–37 лет.

Между группой из Согдийской области и РРП существует наибольшая разница в возрасте (30 лет)**,** что потенциально может быть статистически значимым.

Таким образом, можно отметить: преобладание гемофилии А среди женского населения с диагнозом «гемофилия», географическую неоднородность распространения**:** Хатлонская и Согдийская области дали наибольшее число пациенток с гемофилией А, в то время как гемофилия В встречалась только в РРП. Возрастное распределение позволяет предположить, что в Согдийской области заболевание выявляется в более раннем возрасте, а в РРП – чаще у женщин зрелого и пожилого возраста. Эти данные могут свидетельствовать как о различиях в диагностическом охвате по регионам, так

и о возможных генетико-эпидемиологических особенностях в структуре женской гемофилии в Республике Таджикистан.

Определены региональные особенности женской гемофилии, отражающие наследственно-генетическую предрасположенность и влияние социальных факторов.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между пациентками с гемофилией А и В по ряду антропометрических и этнодемографических характеристик. Так, во всех случаях (100%) среди женщин обеих групп отмечались светлый цвет кожи и астенический тип телосложения ($p > 0,05$), что указывает на единые фенотипические особенности обследованной выборки, не зависящие от типа гемофилии. Частота многодетности была несколько выше в группе гемофилии А (63,6% против 50,0%), при этом различия достигли статистической значимости ($p < 0,05$), что может отражать культурно-бытовые особенности семей с данным типом заболевания. Наличие заболевания у ближайших родственников встречалось примерно одинаково часто в обеих группах (54,5% и 50,0%; $p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимом уровне наследственной отягощённости. Аналогично, частота рождения в близкородственных браках (27,3% против 25,0%; $p > 0,05$) и проживания в социально неблагополучной среде (27,3% против 25,0%; $p > 0,05$) существенно не различалась, что указывает на схожие социально-демографические условия жизни пациенток вне зависимости от варианта гемофилии.

Клинические проявления гемофилии у женщин в зависимости от степени тяжести заболевания были различными. В таблице 3.18 представлены клинические проявления гемофилии у женщин в зависимости от степени тяжести заболевания. Статистическая оценка различий между лёгкой и тяжёлой формами проводилась с использованием точного двустороннего критерия Фишера (2×2). Установлено, что частота носовых кровотечений увеличивалась при утяжелении заболевания (50,0% при лёгкой форме против 71,4% при тяжёлой), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,235$). Аналогичная тенденция отмечена для подкожных кровоподтёков, которые чаще регистрировались при тяжёлой форме (89,7%), но без

статистически значимых различий (p=0,136). Обширные гематомы при лёгкой форме не наблюдались, тогда как при тяжёлой форме выявлялись в 89,7% случаев; различия были статистически значимыми (p=0,044), что свидетельствует о выраженной зависимости частоты массивных кровоизлияний от степени дефицита фактора свёртывания. Обильные менструации при тяжёлой форме отмечались у 100% пациенток и отсутствовали при лёгкой форме; различия статистически высоко значимы (p=0,007), что позволяет рассматривать меноррагии как характерный клинический маркер тяжёлого течения заболевания у женщин. Послеродовые кровотечения чаще регистрировались при тяжёлой форме (71,8%), однако статистической значимости различий не получено (p=0,229), вероятно вследствие малого объёма выборки. Гемартрозы также преимущественно выявлялись при тяжёлой форме (71,8%), однако различия не достигли статистической значимости (p=0,486). В целом статистически значимая зависимость от степени тяжести заболевания установлена для обширных гематом (p=0,044) и обильных менструаций (p=0,007), тогда как остальные клинические проявления демонстрируют тенденцию к увеличению частоты при тяжёлом течении, что, вероятно, связано с ограниченным числом наблюдений. Таким образом, тяжёлая форма гемофилии у женщин характеризуется преобладанием выраженных геморрагических проявлений, особенно меноррагий и массивных гематом, отражающих глубокий дефицит коагуляционного фактора (<1%).

Среднетяжёлая форма не включалась в расчёт p-значения, поскольку анализ проводился между крайними степенями тяжести (лёгкая и тяжёлая) с использованием точного критерия Фишера (2×2) в связи с малым объёмом выборки.

Данные таблицы 3.18 свидетельствуют о различии клинической симптоматики у пациенток с лёгкой и тяжёлой формами гемофилии.

Следовательно, тяжёлая форма женской гемофилии ассоциирована с более частыми, интенсивными и потенциально опасными видами кровоточивости, тогда как лёгкая форма характеризуется ограниченными и менее выраженными проявлениям.

Таблица 3.18. Клинические проявления гемофилии у женщин в зависимости от тяжести течения

Симптом	ГФ А(n=11)			ГФ В(n=4)		p
	Лёгкая форма (n=1) (5-40%)	Средняя (n=3) (1-5%)	Тяжёлая форма (n=7) (<1%)	Лёгкая (n=2) (5-40%)	Средняя (n=2) (1-5%)	
Носовые кровотечения	3 (50,0%)	2 (66,6%)	5 (71,4%)	2 (50,0 %)	1 (50,0%)	0,235
Подкожные кровоподтёки	2 (33,3%)	3 (100,0%)	6(85,7%)	2 (50%)	1(50,0%)	0,136
Обширные гематомы	0 (0,0%)	0(0,0%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0,044
Обильные менструации	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,007
Послеродовые кровотечения	0 (0,0%)	1(33,3%)	5 (71,8%)	0 (0,0%)	1(33,3%)	0,229
Гемартрозы	0 (0,0%)	1 (33,3%)	5 (71,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,486

Примечание: p – статистическая значимость различий между лёгкой и тяжёлой формами по точному двустороннему критерию Фишера (2x2)

Небольшой объём выборок объясняется редкой встречаемостью клинически манифестных форм гемофилии у женщин. В исследование были включены все доступные наблюдения за анализируемый период, что обеспечивает репрезентативность для данной категории пациентов. Поскольку сравниваемые группы являлись независимыми, для оценки различий использованы точные методы статистического анализа (двусторонний критерий Фишера), позволяющие корректно интерпретировать данные при малых объёмах выборок.

Гемофилия у женщин, несмотря на свою редкость, может протекать с выраженной клиникой, особенно при наличии мутаций обеих Х-хромосом. Женщины с одной мутантной Х-хромосомой чаще имеют лёгкую форму гемофилии. Необходимо включение женщин из групп риска в программы скрининга и диспансерного наблюдения. Врачам-гематологам и гинекологам следует учитывать гемофилию в дифференциальной диагностике кровотечений у женщин. Выявление и наблюдение таких пациенток требуют мультидисциплинарного подхода.

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза у

пациенток с женской гемофилией (n=15) отмечено удлинение АЧТВ по сравнению с контрольной группой: 39,1 [38,6-39,9] с при гемофилии А (n=11) и 37,0 [36,7-37,3] с при гемофилии В (n=4) против 29,1 [28,8-29,4] с в контроле (p1-2<0,001; p1-3<0,001). Между гемофилией А и В различия по АЧТВ также выявлены (p2-3=0,018).

Уровень D-димера составил 578,4 [566,1-585,4] нг/л при гемофилии А и 575,4 [569,3-579,2] нг/л при гемофилии В против 550,3 [546,6-562,3] нг/л в контроле; различия контроль vs гемофилия А были статистически значимы (p1-2=0,001), тогда как контроль vs гемофилия В и гемофилия А vs В – недостоверны (p1-3=0,091; p2-3=0,661).

ВСК составило 4,9 [4,2-5,3] мин при гемофилии А и 4,5 [4,3-4,9] мин при гемофилии В против 3,8 [2,2-4,6] мин в контроле; статистически значимых различий не выявлено (p>0,05). Число тромбоцитов составило 257,1 [252,8-264,0] и 248,4 [241,5-254,9] x10^9/л при гемофилии А и В соответственно против 291,0 [261,8-326,0] x10^9/л в контроле; различия не достигали статистической значимости (p>0,05).

Тромбиновое время оставалось в диапазоне значений, близких к контрольной группе: 17,64 [17,50-17,93] с при гемофилии А и 17,43 [17,28-17,65] с при гемофилии В против 18,26 [17,75-18,64] с в контроле; статистически значимых различий при попарном сравнении не выявлено (p>0,05).

ВРК было увеличено по сравнению с контролем: 128,6 [125,5-131,4] с при гемофилии А и 116,0 [114,4-116,6] с при гемофилии В против 104,9 [100,9-109,1] с в контроле (p1-2<0,001; p1-3=0,010). Между гемофилией А и В различия по ВРК также выявлены (p2-3=0,003).

ТПГ составило 548,1 [533,3-559,4] с при гемофилии А и 535,9 [527,1-545,8] с при гемофилии В против 512,0 [505,2-521,5] с в контроле; различия с контролем были статистически значимы (p1-2<0,001; p1-3=0,035), тогда как между гемофилией А и В различий не выявлено (p2-3=0,412).

ПИ оставался близким к контрольным значениям: 123,3 [121,0-126,1]% при гемофилии А и 126,3 [119,9-133,4]% при гемофилии В против 125,2 [117,3-

131,1]% в контроле; статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Фибриноген составил 308,4 [301,6-315,8] мг/дл при гемофилии А и 311,4 [303,4-318,0] мг/дл при гемофилии В против 307,2 [306,6-308,1] мг/дл в контроле; статистически значимых различий не выявлено (p>0,05) (таблица 3.19).

Таблица 3.19. Показатели системы гемостаза у пациенток с гемофилией средней степени тяжести в зависимости от клинической формы (n= 15)

Показатель	Контроль (n=20)	Гемофилия А (n=11)	Гемофилия В (n=4)	p	p1-2	p1-3	p2-3
АЧТВ, с	29,1 [28,8-29,4]	39,1 [38,6-39,9]	37,0 [36,7-37,3]	<0,001	<0,001	<0,001	0,018
D-димер, нг/л	550,3 [546,6-562,3]	578,4 [566,1-585,4]	575,4 [569,3-579,2]	<0,001	0,001	0,091	0,661
ВСК, мин	3,8 [2,2-4,6]	4,9 [4,2-5,3]	4,5 [4,3-4,9]	0,064	0,100	0,365	0,753
Тромбоциты, x10^9/л	291,0 [261,8-326,0]	257,1 [252,8-264,0]	248,4 [241,5-254,9]	0,019	0,100	0,100	0,138
Тромбиновое время, с	18,26 [17,75-18,64]	17,64 [17,50-17,93]	17,43 [17,28-17,65]	0,040	0,111	0,194	0,226
ВРК, с	104,9 [100,9-109,1]	128,6 [125,5-131,4]	116,0 [114,4-116,6]	<0,001	<0,001	0,010	0,003
ТПГ, с	512,0 [505,2-521,5]	548,1 [533,3-559,4]	535,9 [527,1-545,8]	<0,001	<0,001	0,035	0,412
ПИ, %	125,2 [117,3-131,1]	123,3 [121,0-126,1]	126,3 [119,9-133,4]	0,730	1,000	1,000	1,000
Фибриноген, мг/дл	307,2 [306,6-308,1]	308,4 [301,6-315,8]	311,4 [303,4-318,0]	0,929	1,000	1,000	1,000

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений с поправкой Holm; общий тест Краскела-Уоллиса для 3 групп)

Таким образом, у пациенток с женской гемофилией выявлены характерные изменения коагуляционного звена гемостаза, проявляющиеся достоверным удлинением АЧТВ, увеличением времени свёртывания крови и времени рекальцификации, что отражает нарушение внутреннего пути коагуляции (P<0,05–0,001). При этом показатели тромбоцитов, D-димера, тромбинового времени, протромбинового индекса и фибриногена оставались в пределах референсных значений (P>0,05), что свидетельствует о сохранности первичного гемостаза и отсутствии выраженной активации фибринолиза.

Анализ активности факторов VIII и IX у пациенток с гемофилией с учётом формы заболевания и степени тяжести показал закономерное

снижение их уровней по мере утяжеления коагулопатии по сравнению с контрольной группой.

Гемофилия относится к редким (орфанным) заболеваниям, а клинически значимые формы у женщин встречаются ещё реже. Поэтому формирование больших выборок объективно затруднено. В исследование включены все доступные пациентки, а статистический анализ выполнен с использованием методов, корректных для малых и неравных независимых выборок, что соответствует международной практике [139].

Степень тяжести гемофилии у пациенток определяли по уровню активности фактора свёртывания согласно классификации WFH. Среди пациенток с гемофилией А (n=11) лёгкая степень (5-40%) выявлена у 1 (9,1%), средняя (1-5%) – у 3 (27,3%), тяжёлая (<1%) – у 7 (63,6%). Среди пациенток с гемофилией В (n=4) лёгкая и средняя степени встречались одинаково часто – по 2 случая (50,0%), тяжёлая степень не зарегистрирована (0,0%). Различия распределения степеней тяжести между гемофилией А и В имели пограничный характер (точный тест 2x3, p=0,056). Сравнение доли тяжёлых форм (тяжёлая и не тяжёлая) также не достигло статистической значимости (точный критерий Фишера, p=0,077) (таблица 3.20).

Таблица 3.20. Распределение степеней тяжести по WFH у пациенток с гемофилией А и В (n=15)

Группа	Лёгкая (5-40%)	Средняя (1-5%)	Тяжёлая (<1%)
ГФ А (n=11)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)
ГФ В (n=4)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0 (0,0%)
p (А и В, точный тест 2x3)	0,056	-	-
p (тяжёлая и не тяжёлая, Фишер 2x2)	0,077	-	-

Примечание: p – уровень статистической значимости

Таким образом, у пациенток с гемофилией А преобладали тяжёлые формы (63,6%), тогда как при гемофилии В тяжёлые формы не выявлены, а лёгкая и средняя степени встречались одинаково часто (по 50,0%), что отражает более благоприятное течение. Несмотря на клиническую тенденцию к большей тяжести при гемофилии А, статистически значимых различий не получено (p=0,056; при объединении –p=0,077), вероятно, из-за малого объёма выборки.

Активность факторов свёртывания зависит от степени тяжести гемофилии, что полностью соответствует классификации World Federation of Hemophilia, где сама степень тяжести определяется уровнем фактора. В контрольной группе медианные значения активности факторов находятся в пределах нормы: фактор VIII – 156,9% [142,0–172,5], фактор IX – 112,8% [99,3–137,2], что отражает сохранную коагуляционную функцию (таблица 3.21).

При гемофилии А отмечается закономерное прогрессирующее снижение активности фактора VIII: при лёгкой форме – 22,5%, что укладывается в диапазон 5–40%; при средней – 3,5% (1–5%); при тяжёлой – 0,7% (<1%).

Это подтверждает, что глубина дефицита фактора VIII напрямую отражает тяжесть заболевания и может служить объективным критерием стратификации пациентов.

Аналогичная тенденция наблюдается при гемофилии В: активность фактора IX при лёгкой форме составляет 22,9%; при средней – около 3,0%; тяжёлые формы в исследовании не зарегистрированы.

Таблица 3.21. Активность факторов по степеням тяжести, Me [Q1-Q3]

Показатель	Контроль	Лёгкая (5-40%)	Средняя (1-5%)	Тяжёлая (<1%)
Фактор VIII, % (ГФ А)	156,9 [142,0-172,5]	22,5 [22,5-22,5]	3,5 [2,1-4,1]	0,7 [0,4-0,8]
Фактор IX, % (ГФ В)	112,8 [99,3-137,2]	22,9 [16,9-28,9]	3,0 [2,3-3,7]	-

Примечание: статистическое сравнение активности фактора между степенями тяжести не приводится, так как степень тяжести по WFH определяется порогами активности фактора (то есть различия заложены в определении категории)

Таким образом, представленные данные подтверждают корректность распределения пациентов по степеням тяжести и демонстрируют клинико-лабораторную согласованность: чем ниже активность фактора VIII или IX, тем тяжелее течение гемофилии.

Среди 773 пациентов с гемофилией зарегистрировано 15 женщин (1,9%). У большинства пациенток выявлена гемофилия А – 11 (73,3%), гемофилия В диагностирована у 4 (26,7%). Пациентки с гемофилией А проживали в Согдийской области (n=4; возраст 12-36 лет), Хатлонской области (n=5; 35-59

лет) и г. Душанбе (n=2; 35-37 лет), тогда как все случаи гемофилии В приходились на пациенток из РРП (n=4; 39-69 лет). По клинической характеристике в анализе проявлений у пациенток были выделены лёгкая (n=6) и тяжёлая (n=9) формы при отсутствии среднетяжёлых случаев. Тяжёлая форма чаще сопровождалась кровотечениями, связанными с репродуктивной функцией (обильные менструации 7/9 (77,8%), послеродовые кровотечения 3/9 (33,3%)). Гемартрозы у пациенток встречались редко (2/15 (13,3%)).

Таким образом, наиболее выраженное снижение наблюдалось при тяжёлой форме гемофилии, что отражает глубину дефицита факторов свёртывания и соответствует клинико-лабораторной классификации заболевания.

3.12. Анализ этиологических факторов и клинико-лабораторных показателей у пациентов с приобретённой формой гемофилии

Результаты наших исследований показали, что клинические проявления приобретённой формы, несмотря на внешнее сходство с наследственной гемофилией, отличались более поздним дебютом и большей тяжестью течения, что делало эту патологию значимой для сравнительного обсуждения в рамках диссертационной работы.

По результатам наших исследований, среди 8 пациентов было поровну мужчин и женщин (по 4 человека). Анализ причин и предрасполагающих факторов развития приобретённая гемофилия (ПГ) в данной выборке показал, что из 4 мужчин в среднем и пожилом возрасте у 2 была диагностирована множественная миелома, у 1 – ВИЧ-инфекция, а у 1 – лимфома. Среди женщин у 1 была выявлена системная красная волчанка, у 2 – рак матки, а у 1 – развитие заболевания после родов.

Клинические проявления приобретённая гемофилия у мужчин характеризовались появлением мелкоточечных кровоизлияний (57,0%), гематом (47,0%), кровотечений в мышцах (45,0%) и выраженными кровотечениями при травмах (39,0%).

Возраст пациенток был близок к возрастному диапазону мужчин. Клинические проявления также включали геморрагию на коже (55,0%), кровотечения (43,0%), синяки (37,0%), а в некоторых случаях – проблемы с суставами.

Анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с приобретённой гемофилией проводили путём сопоставления двух независимых групп – мужчин (n=4) и женщин (n=4). С учётом малого объёма выборки количественные показатели представлены как Me [Q1-Q3], межгрупповые сравнения выполнены U-критерием Манна-Уитни (two-sided, exact), для категориальных исходов применяли точный критерий Фишера.

Возраст пациентов был сопоставим: у мужчин 65,5 [60,9-67,1] лет, у женщин 59,4 [52,8-64,9] лет (p=0,486). Активность FVIII также статистически значимо не различалась: у мужчин 3,1 [2,1-4,2]%, у женщин 4,8 [3,8-5,1]% (p=0,486). Длительность госпитализации между группами значимо не отличалась: у мужчин 19,9 [16,1-24,9] дня, у женщин 19,7 [16,5-21,2] дня (p=0,686). Частота рецидивов, полной и частичной ремиссии статистически значимо не различалась между полами (p=1,000 для всех трёх сравнений), что соответствует ограниченной мощности исследования при n=4 в каждой группе (таблица 3.22).

Активность фактора VIII была снижена у пациентов обоего пола. В целом по выборке (n=8) активность FVIII составила 4,3 [2,1-4,8]%, у мужчин 3,1 [2,1-4,2]%, у женщин 4,8 [3,8-5,1]%; статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,486) (таблица 3.22).

Длительность госпитализации составила 19,7 [16,1-22,4] дня; у мужчин 19,9 [16,1-24,9] дня, у женщин 19,7 [16,5-21,2] дня; межгрупповые различия отсутствовали (p=0,686).

Из 8 пациентов рецидив зарегистрирован у 3 (37,5%). Среди мужчин рецидив отмечен у 2 из 4 (50,0%), среди женщин – у 1 из 4 (25,0%). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p>0,05).

Таблица 3.22. Клинико-лабораторные показатели пациентов с приобретённой гемофилией в зависимости от пола (n=8)

Показатель	Мужчины (n=4)	Женщины (n=4)	Всего (n=8)	p
Возраст, лет (Me [Q1-Q3])	65,5 [60,9-67,1]	59,4 [52,8-64,9]	64,7 [53,0-65,4]	0,486
Активность FVIII, % (Me [Q1-Q3])	3,1 [2,1-4,2]	4,8 [3,8-5,1]	4,3 [2,1-4,8]	0,486
Длительность госпитализации, дни (Me [Q1-Q3])	19,9 [16,1-24,9]	19,7 [16,5-21,2]	19,7 [16,1-22,4]	0,686
Частота рецидивов, n (%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	3 (37,5%)	1,000
Полная ремиссия, n (%)	2 (50,0%)	3 (75,0%)	5 (62,5%)	1,000
Частичная ремиссия, n (%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	3 (37,5%)	1,000

Примечание: p – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами. Для количественных показателей использован U-критерий Манна-Уитни (two-sided, exact), для категориальных показателей – точный критерий Фишера (two-sided).

Полная ремиссия зарегистрирована у 62,5% пациентов (5 из 8), в том числе у 50,0% мужчин (2 из 4) и 75,0% женщин (3 из 4); различия статистически незначимы (p=1,000). Частичная ремиссия выявлена у 37,5% пациентов (3 из 8): у 50,0% мужчин и 25,0% женщин; статистически значимых различий не установлено (p=1,000).

Пациенты с приобретённой гемофилией характеризовались выраженным снижением активности FVIII, необходимостью длительного стационарного лечения и относительно высокой частотой рецидивов. Полная ремиссия достигнута более чем у половины больных, что подтверждает эффективность иммуносупрессивной терапии. Половых различий не выявлено, вероятно вследствие малого объёма выборки. Полученные данные носят описательный характер и требуют дальнейшего накопления клинического материала.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ НА ФОНЕ МУЛЬТИКОМОРБИДНОЙ И МУЛЬТИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

4.1. Состояние мультикоморбидного и мультиморбидного статуса у пациентов с гемофилией в зависимости от формы заболевания

В литературных источниках нередко отмечается путаница между понятиями «мультикоморбидность» и «мультиморбидность»: мультикоморбидность включает осложнения, развившиеся вокруг одного ведущего заболевания и связанных с ним патогенетических механизмов, тогда как мультиморбидность характеризуется одновременным существованием двух и более хронических заболеваний без выделения главного, каждое из которых имеет самостоятельное клиническое значение [145].

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с гемофилией «А» мультикоморбидный и мультиморбидный статус был отягощён, по отношению к пациентам с гемофилией «В».

В зависимости от уровня мультикоморбидности пациенты с гемофилией были разделены на три группы: I группа – высокий уровень, II – средний, III – низкий уровень коморбидности. В таблице 4.1 представлены частоты сопутствующих патологий у пациентов с гемофилией при среднетяжёлом течении с сопоставлением ГФ А (n=291) и ГФ В (n=48).

Сравнительный анализ мультикоморбидного и мультиморбидного статуса у пациентов с различными формами гемофилии показал существенные отличия в структуре сопутствующих заболеваний между ГФ А (n=291) и ГФ В (n=48) при среднетяжёлом течении (таблица 4.1). Важно отметить, что в исходной таблице 4.1 частоты для тяжёлого течения (ГФ А n=115; ГФ В n=18) не представлены, поэтому сопоставление среднетяжёлого и тяжёлого течения по данным этой таблицы некорректно.

Таблица 4.1. Сравнительный анализ между группами с ГФ А и ГФ В при среднетяжёлом течении

Сопутствующее заболевание	ГФ А (среднетяжёлое), n=291	ГФ В (среднетяжёлое), n=48	Р
Мультикоморбидные, патогенетически связанные с ГФ			
Тревожно-депрессивный синдром	291 (100,0%)	45 (93,8%)	0,003
Метаболические нарушения	253 (86,9%)	15 (31,2%)	<0,001
Остеопороз	249 (85,6%)	11 (22,9%)	<0,001
Гемартроз	230 (79,0%)	8 (16,7%)	<0,001
Гематомы	224 (77,0%)	7 (14,6%)	<0,001
Спонтанные кровотечения	195 (67,0%)	7 (14,6%)	<0,001
Хроническая боль	154 (52,9%)	6 (12,5%)	<0,001
Гемофилическая нефропатия	154 (52,9%)	11 (22,9%)	<0,001
Кардиомиопатия	146 (50,2%)	5 (10,4%)	<0,001
Желудочно-кишечные кровотечения	137 (47,1%)	3 (6,2%)	<0,001
Внутричерепные геморрагии	18 (6,2%)	0 (0,0%)	0,088
Мультиморбидные, патогенетически не связанные с ГФ			
Хронический холецистит	243 (83,5%)	17 (35,4%)	<0,001
Хронический панкреатит	243 (83,5%)	15 (31,2%)	<0,001
Артериальная гипертензия	127 (43,6%)	15 (31,2%)	0,117
ИБС	125 (43,0%)	10 (20,8%)	0,004
Сахарный диабет	23 (7,9%)	5 (10,4%)	0,571

Примечание: p – статистическая значимость различия частоты сопутствующих заболеваний между группами (по критерию $\chi 2$; при ожидаемых значениях <5 – по точному критерию Фишера)

Среди мультикоморбидных патологий, патогенетически связанных с гемофилией, при ГФ А по сравнению с ГФ В чаще регистрировались метаболические нарушения (253 из 291 (86,9%) против 15из 48 (31,2%); p<0,001), остеопороз (249 из 291 (85,6%) против 11из 48 (22,9%); p<0,001), гемартроз (230 из 291 (79,0%) против 8из 48 (16,7%); p<0,001), гематомы (224 из 291 (77,0%) против 7 из 48 (14,6%); p<0,001), спонтанные кровотечения (195 из 291 (67,0%) против 7/48 (14,6%); p<0,001), хроническая боль (154 из 291 (52,9%) против 6 из 48 (12,5%); p<0,001), гемофилическая нефропатия (154 из 291 (52,9%) против 11 из 48 (22,9%); p<0,001), кардиомиопатия (146 из 291 (50,2%) против 5 из 48 (10,4%); p<0,001) и желудочно-кишечные кровотечения (137 из 291 (47,1%) против 3 из 48 (6,2%); p<0,001). Тревожно-депрессивный синдром регистрировался у 291 из 291 (100,0%) при ГФ А и у 45 из 48 (93,8%) при ГФ В (p=0,003). Внутричерепные геморрагии встречались у 18 из 291

(6,2%) пациентов с ГФ А и не регистрировались при ГФ В (0 из 48 (0,0%)); различия не достигли статистической значимости (p=0,088).

Среди мультиморбидных патологий, патогенетически не связанных с гемофилией, при ГФ А чаще отмечались хронический холецистит (243 из 291 (83,5%) против 17 из 48 (35,4%); p<0,001) и хронический панкреатит (243 из 291 (83,5%) против 15 из 48 (31,2%); p<0,001), а также ИБС (125 из 291 (43,0%) против 10 из 48 (20,8%); p=0,004). Для артериальной гипертензии и сахарного диабета значимых различий не получено (p=0,117 и p=0,571 соответственно).

Таким образом, при среднетяжёлом течении гемофилии (таблица 4.1) у пациентов с ГФ А по сравнению с ГФ В отмечается более высокая частота большинства мультикоморбидных патологий, патогенетически связанных с заболеванием, а также ряда мультиморбидных патологий, не связанных с гемофилией (в частности, хронического холецистита, хронического панкреатита и ИБС).

Таблица 4.2 отражает сравнительный анализ мультикоморбидного и мультиморбидного статуса у детского контингента с гемофилией (n=312) в зависимости от формы заболевания – ГФ А и ГФ В – и степени тяжести течения (среднетяжёлое и тяжёлое).

К мультикоморбидным патологиям, патогенетически связанным с гемофилией, относятся гемартроз, который выявлен у всех детей с тяжёлой формой ГФ А (100%) и у значительной части детей со среднетяжёлой формой ГФ А (66,4%), тогда как у детей с ГФ-В среднетяжёлой формы гемартроз встречался в 47,0% случаев.

Частота гематом и спонтанных кровотечений значительно выше у детей с тяжёлой формой гемофилии: гематомы – до 82,3%, спонтанные кровотечения – 77,0%, хроническая боль и гемофилическая нефропатия также преобладают у тяжёлых форм: хроническая боль – 75,2%, нефропатия – 68,1%. Постгеморрагические анемии чаще встречались при тяжёлой форме (64,0%) по сравнению со среднетяжёлой формой (около 52,0%).

Следовательно, мультикоморбидные состояния, напрямую связанные с гемофилией, проявляются значительно чаще у детей с тяжёлой формой заболевания, что отражает прогрессирующее воздействие дефицита факторов свёртывания на органы и суставы.

К **мультиморбидным патологиям, патогенетически не связанным с гемофилией**, в исследуемой когорте относились хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический пиелонефрит, рахит, сахарный диабет и гипотиреоз (таблица 4.2). Важно отметить, что значения 75,5% и 71,4% для хронического гастрита и хронического панкреатита относятся к группе ГФ В при среднетяжёлом течении (37/49 и 35/49 соответственно), а не к тяжёлой форме.

Таблица 4.2. Сравнительный анализ мультикоморбидного и мультиморбидного статуса у детского контингента с гемофилией в зависимости от формы заболевания (n=312)

Сопутствующее заболевание	ГФ А среднетяжёлое (n=98)	ГФ В среднетяжёлое (n=49)	p (А и В)	ГФ А тяжёлое (n=113)	p (А: среднетяж. и тяжёл.)
Гемартроз	98 (100,0%)	23 (46,9%)	<0,001	113 (100,0%)	1,000
Гематомы	75 (76,5%)	21 (42,9%)	<0,001	93 (82,3%)	0,310
Спонтанные кровотечения	73 (74,5%)	15 (30,6%)	<0,001	87 (77,0%)	0,748
Хроническая боль	73 (74,5%)	7 (14,3%)	<0,001	85 (75,2%)	1,000
Гемофилическая нефропатия	53 (54,1%)	11 (22,4%)	<0,001	77 (68,1%)	0,047
Хроническая постгеморрагическая анемия	51 (52,0%)	5 (10,2%)	<0,001	73 (64,6%)	0,070
Хронический гастрит	49 (50,0%)	37 (75,5%)	0,004	67 (59,3%)	0,212
Хронический панкреатит	47 (48,0%)	35 (71,4%)	0,008	65 (57,5%)	0,170
Хронический пиелонефрит	19 (19,4%)	33 (67,3%)	<0,001	57 (50,4%)	<0,001
Рахит	18 (18,4%)	19 (38,8%)	0,009	29 (25,7%)	0,246
Сахарный диабет	15 (15,3%)	3 (6,1%)	0,180	7 (6,2%)	0,041
Гипотериоз	7 (7,1%)	3 (6,1%)	1,000	5 (4,4%)	0,553

Примечание: p – статистическая значимость различия частоты сопутствующих заболеваний между группами (по критерию χ^2; при ожидаемых значениях <5 – по точному критерию Фишера)

При сравнении среднетяжёлого и тяжёлого течения внутри ГФ А (n=98 и n=113) частота хронического гастрита составила 49 из 98 (50,0%) и 67 из 113 (59,3%), хронического панкреатита – 47 из 98 (48,0%) и 65 из 113 (57,5%), при этом статистически значимых различий не выявлено (p>0,05). Хронический пиелонефрит при тяжёлом течении ГФ А встречался чаще (57 из 113 (50,4%) по сравнению со среднетяжёлым течением (19 из 98 (19,4%); p<0,001). Рахит зарегистрирован у 29 из 113 (25,7%) при тяжёлом течении и у 18 из 98 (18,4%) при среднетяжёлом течении (p=0,246).

Сахарный диабет и гипотиреоз встречались относительно редко: при тяжёлом течении ГФ А – 7 из 113 (6,2%) и 5 из 113 (4,4%) соответственно; при среднетяжёлом течении ГФ А – 15 из 98 (15,3%) и 7 из 98 (7,1%).

Таким образом, по данным таблицы 4.2 тяжёлое течение гемофилии А у детей (n=113) сопровождается высокой частотой патологий, патогенетически связанных с гемофилией. Гемартроз регистрировался у 113 из 113 (100,0%), гематомы – у 93 из 113 (82,3%), спонтанные кровотечения – у 87 из 113 (77,0%), хроническая боль – у 85 из 113 (75,2%), гемофилическая нефропатия – у 77 из 113 (68,1%), хроническая постгеморрагическая анемия – у 73 из 113 (64,6%).

Среди мультиморбидных патологий, не связанных с гемофилией, при сравнении среднетяжёлого и тяжёлого течения внутри гемофилии А статистически значимое увеличение выявлено для хронического пиелонефрита (19 из 98 (19,4%) против 57 из 113 (50,4%); p<0,001). Для хронического гастрита и хронического панкреатита различия между среднетяжёлым и тяжёлым течением гемофилии А не достигали статистической значимости (p>0,05).

При среднетяжёлом течении различия между формами гемофилии выражались в том, что патогенетически связанные с гемофилией осложнения (гемартроз, гематомы, спонтанные кровотечения, хроническая боль, нефропатия, анемия) чаще регистрировались при гемофилии А, чем при гемофилии В (p<0,001). Одновременно ряд мультиморбидных состояний

(хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический пиелонефрит, рахит) чаще выявлялся у детей с гемофилией В при среднетяжёлом течении ($p<0,05$).

Описание случая из клинической практики

Пациентка В., 71 год, поступила в гематологическое отделение ГУ НМЦРТ «Шифобахш» г. Душанбе с жалобами на кровоточивость из дёсен, недомогание, общую слабость, головные боли, сердцебиение, обширные геморрагические высыпания на коже живота, передней поверхности бёдер, рук и ног. Со слов, якобы, геморрагические высыпания появились после полученной травмы. Пациентка отрицала приём антикоагулянтных препаратов (варфарин) и контакт с ядохимикатами.

Из анамнеза жизни установлено, что пациентка ранее проходила обследование и лечение в гематологическом центре Российской Федерации.

Объективное исследование: отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, периферические лимфоузлы не пальпируются увеличенными.

На коже живота, передней поверхности бёдер, рук и ног видны обширные геморрагические высыпания.

Область грудной клетки не изменена. Частота дыхания – 17. Границы лёгких в пределах нормы. Аускультативно выслушивается везикулярное дыхание.

Cor – область сердца без изменений, границы сердца в пределах нормы. Аускультативно определяются приглушённые, ритмичные тоны сердца. Артериальное давление составляет 115/75 мм рт. ст. Печень и селезёнка без увеличения. В области почек изменений не отмечается. Симптом Пастернацкого положителен с обеих сторон.

В гемограмме обнаружена гипохромная анемия (эритроциты – 2,27 х 10^{12}/л, гемоглобин – 75 г/л, СОЭ – 53 мм/ч, прочие элементы формулы без отклонений. В анализе мочи выявлено: удельный вес снижен до 1007, белок до 1,65 г/л, присутствует лейкоцитурия – 25-35 в поле зрения, эритроцитурия 10-15 в поле зрения.

В коагулограмме выявлено: удлинение АЧТВ – 49 (23-46) с.

В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня глюкозы (9,8 ммоль/л).

Факторы свёртывания крови: VIII – 3% (50-200%). Ингибитор фактора VIII – 8,0 БЕ.

Следовательно, обнаружено резкое снижение уровня VIII фактора.

На УЗИ почек визуализируется признаки нефромегалии. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости: обнаружены неуточнённые проявления аденокарциномы правой почки.

Со стороны ЭКГ патологических изменений не выявлено.

Предварительно установлен диагноз: приобретённая гемофилия. Осложнения: повторяющийся геморрагический синдром, лёгкая постгеморрагическая анемия.

Сопутствующая патология: сахарный диабет II типа в стадии субкомпенсации. Аденокарцинома правой почки?

Клинических проявлений печёночно-почечной недостаточности не выявлено.

Пациентка получала трансфузия свежезамороженной плазмы, эрмассу, метформин, антиингибиторный комплекс и симптоматическую терапию.

Несмотря на проведённую терапию, полное восстановление клинико-лабораторных показателей не отмечалось.

Таким образом, снижение фактора VIII и появление его ингибитора, наличие геморрагического синдрома, отсутствие гемартроза и болезнь развилась в более преклонном возрасте на фоне сопутствующих патологий (аутоиммунные и злокачественные заболевания, хронически протекающие заболевания) говорят в пользу приобретённой гемофилии.

Не осведомлённость врачей любой специальности (терапевты, гинекологи, хирурги, онкологи и т.д.) о развитии приобретённой гемофилии при аутоиммунных и злокачественных патологиях приводит к заблуждению и неправильной трактовки патогенетических основ болезни.

Другой клинический случай из практики: пациентка Р., 69 лет,

жительница Рудакинского района. Из anamnesis morbi известно, что в течение последних трёх месяцев её беспокоили маточные кровотечения, боли внизу живота и поясничной области, сопровождающиеся головокружением, общей слабостью, а также появлением геморрагических высыпаний на коже передней поверхности живота и бёдер.

Обратилась к гинекологу и семейному врачу, проведено комплексное обследование пациентки. Заключение осмотра гинеколога: хронический метроэндометрит. На УЗИ матки – картина хронического метроэндометрита.

На МРТ позвоночника: выявлены признаки остеохондроза пояснично-крестцового отдела. Лечение на амбулаторном этапе: гинекологом была назначена антибактериальная терапия, противовоспалительные и кровоостанавливающие препараты. Дальнейшее течение: спустя 15 дней состояние пациентки ухудшилось – усилились маточные кровотечения и боли внизу живота, повысилась температура тела до 38,5°С, нарастали общая слабость и головокружения.

Объективно: кожа и слизистые оболочки бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. На передней поверхности живота и бёдер отмечаются геморрагические высыпания размером до 3,5 × 5 см.

Органы дыхания: грудная клетка и границы лёгких без изменений. Аускультативно – везикулярное дыхание, частота дыхательных движений – 17 в минуту.

Сердечно-сосудистая система: границы сердца в пределах нормы, тоны сердца ясные, ритмичные. Отмечается тахикардия (120 уд./мин). Артериальное давление снижено – 90/60 мм рт. ст.

Мочевыделительная система: область почек без особенностей, симптом Пастернацкого положительный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Живот: мягкий, болезненный внизу, симптом Щёткина-Блюмберга отрицательный. Печень и селезёнка не пальпируются. Стул регулярный.

Гемограмма: эритроциты – 2 100 000; гемоглобин – 55,0 г/л; тромбоциты – 189 000; лейкоциты – 15 000; эозинофилы – 2%; нейтрофилы – 30%;

лимфоциты – 38%; моноциты – 5%; СОЭ – 35 мм/ч.

В общем анализе мочи выявлено снижение удельного веса до 1007, протеинурия – 1,65, макрогематурия – эритроциты до 80-100 в поле зрения.

В биохимических анализах крови: мочевина – 7,7 ммоль/л, креатинин – 153 мкмоль/л, глюкоза крови – 5,6 ммоль/л.

В коагулограмме выявлено: удлинение АЧТВ – 50 (23-46) с.

Уровень фактора свёртывания был резко снижен – VIII – 7% (50-200%). Ингибитор фактора VIII – 7,0 БЕ.

На УЗИ почек обнаружена картина нефромегалии. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости: картина нефромегалии с проявлениями гидронефроза II степени.

Пациентка была осмотрена гинекологом, нефрологом, гематологом.

Был выставлен диагноз: хронический метроэндометрит. Постгеморрагическая анемия тяжёлой степени.

Приобретённая гемофилия, гемофилическая нефропатия.

Таким образом, описанный случай подчёркивает возможность развития приобретённой гемофилии на фоне хронических заболеваний. Своевременная диагностика в сочетании с правильно подобранной терапией позволяет избежать грозных осложнений и восстановить клинические, гематологические и рентгенологические показатели.

4.2. Клинико-гематологические и эхографические особенности гемофилической нефропатии

В работах некоторых отечественных и зарубежных исследователей указано, что у 30% больных гемофилией встречаются хронический калькулёзный пиелонефрит, почечная недостаточность, гидронефроз [130].

Наши результаты исследования показали, что гемофилическая нефропатия развивалась в основном при тяжёлом течение ГФ «А» и «В» и при прогрессировании заболевания характеризовалась нарушением гемокоагуляционных показателей.

У пациентов с ГФ А и ГФ В были выявлены калькулёзный пиелонефрит (67,0% и 35,0%), почечная недостаточность (63,0% и 29,0%) и гидронефроз (35,0% и 19,0%). Пациенты предъявляли жалобы на боли в поясничной области (95,0% и 56,0%), похудание (97,0% и 48,0%), олигоанурию (91,0% и 47,0%), повышение артериального давления (85,0% и 39,0%), дизурию (96,0% и 55,0%), кровотечения из носа (89,0% и 49,0%) и дёсен (77,0% и 37,0%), геморрагические высыпания (65,0% и 34,0%), диарею (89,6% и 30,0%), тошноту (79,0% и 27,0%), рвоту (57,0% и 23,0%), сонливость (53,0% и 21,0%) (рисунок 4.1).

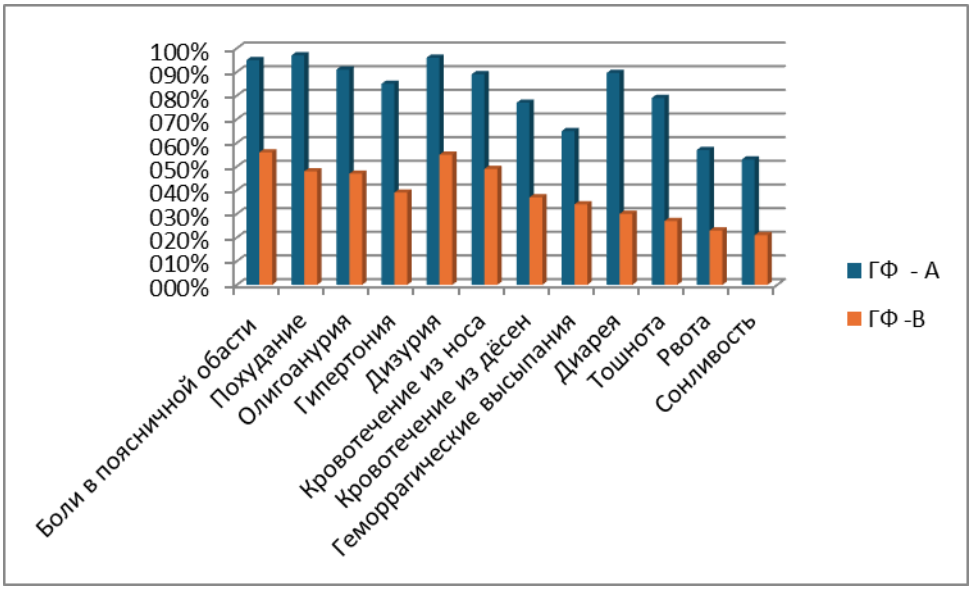

Рисунок 4.1. Основные клинические проявления гемофилической нефропатии

Пальпаторно увеличение почек выявлялось у 52,9% пациентов с ГФ А и у 22,9% пациентов с ГФ В. Гемофилическая нефропатия сопровождалась устойчивой протеинурией, цилиндрурией и макрогематурией, а также повышением уровня креатинина: при ГФ А 305,0 [280,0-330,0] мкмоль/л, при ГФ В 173,0 [150,7-195,3] мкмоль/л. СКФ была снижена почти в 2 раза: при ГФ А 53,0 [51,0-55,0] мл/мин/1,73 м2 против 73,0 [59,5-86,5] мл/мин/1,73 м2 при ГФ В. По данным эхографии деформация чашечно-лоханочной системы и утолщение почечной паренхимы выявлялись у 97,0% пациентов с ГФ А и у 45,0% пациентов с ГФ В.

Таким образом, гемофилическая нефропатия у пациентов с гемофилией развивается при снижении уровня факторов свёртывания, прогрессировании почечной недостаточности и повышении степени поражения показателей гемостаза. К наиболее часто встречающимся клиническим проявлениям гемофилической нефропатии относятся: боли в поясничной области, похудание, олигоанурия, повышение артериального давления, дизурия, кровотечения из носа и дёсен, геморрагические высыпания, диарея, тошнота, рвота, сонливость, нефромегалия, устойчивая протеинурия, цилиндрурия, макрогематурия и достоверное увеличение уровня креатинина и снижение СКФ.

Случай из клинической практики. Больной А., 27 лет, поступил в гематологическое отделение ГУ НМЦРТ «Шифобахш» с жалобами на выраженную слабость, кровотечения из носа и дёсен, головную боль, головокружение, сердцебиение, одышку, боли в левом коленном суставе.

Anamnesis morbi. С детства страдает гемофилией А. Состоит на диспансерном учёте у гематолога.

При поступлении в стационар уровень Hb в крови составлял 63 г/л, при выписке – 95 г/л.

Последнее ухудшение состояния связывает с перенесённым гриппом. Периодически возникали носовые кровотечения, боли в левом коленном суставе. К гематологу не обращался, самовольно вводил концентрат VIII фактора свёртывания по 2-3 тыс. ед. в сутки. Постепенно нарастала одышка и объём выделяемой крови из носа, присоединились прогрессирующая слабость, сердцебиение.

В связи с ухудшением состояния пациент был госпитализирован в гематологическое отделение.

Anamnesis vitae. В годовалом возрасте впервые развилось носовое кровотечение после падения со стула. Кровотечение продолжалось около 3 суток. Были назначены трансфузии криопреципитата и антигемофильной плазмы. Все внутримышечные инъекции были отменены.

В 15-летнем возрасте наблюдался массивный посттравматический гемартроз левого коленного сустава и межмышечные гематомы локтевого сустава, с последующим развитием сгибательной контрактуры.

Состояние при поступлении средней тяжести. Кожа и цвет кожных покровов бледные, тургор кожи снижен, язык обложен беловатым налётом. Отёков нет. Лимфатические узлы не пальпируются.

Из-за гемартроза объём левого коленного сустава был увеличен и наблюдали ограничение движения в них.

Область грудной клетки без патологических изменений, пальпаторно безболезненный. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Границы лёгких в пределах нормы, аускультативно определяется везикулярное дыхание. Сердце без патологических изменений, его границы не расширены. Тоны ясные, ритмичные. ЧСС и пульс – по 115 в минуту. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень и селезёнка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный. Гемограмма: гемоглобин – 57 г/л, эритроциты – $2{,}87\times10^{12}$/л, цветовой показатель – 0,59, гематокрит – 17%, лейкоциты – $4{,}9\times10^{9}$/л, тромбоциты – 359×10^{9}/л, эозинофилы 3%, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 63%, базофилы 1%, лимфоциты 35%, моноциты 5%, СОЭ 25 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес мочи снижен (1007), протеинурия (1,65%), макрогематурия, цилиндурия.

Биохимический анализ крови: общий белок 73,0 г/л, мочевина 7,3 ммоль/л, креатинин – 139, глюкоза 5,6 ммоль/л, железо 7,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 15,0 ЕД/л, аспартат-аминотрансфераза 20,5 ЕД/л. Антитела к ВИЧ, к вирусу гепатита С, реакция Вассермана отрицательная. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 115 в 1 мин, ось сердца не отклонена.

На УЗИ почек наблюдается гидронефроз II степени правой почки. Пациент проконсультирован гематологом: гемофилия типа А средней тяжести.

Диагноз. Гемофилия типа А средней степени тяжести. Осложнения: гемартроз левого коленного сустава и кровотечение из носа и дёсен.

Гемофилическая нефропатия. Гидронефроз II степени.

Проводилось лечение: фактор свёртывания крови – VIII, переливание эритроцитарной массы и внутривенное введение криопреципитата, препараты железа, аминокапроновая кислота и витамин К.

После проведённой терапии отмечалось клинико-лабораторное и рентгенологическое улучшение. Бледность кожи и слизистых оболочек уменьшилась. В гемограмме: гемоглобин 73 г/л, эритроциты 3,39 х 1012/л, цветовой показатель 0,59; гематокрит 17%, лейкоциты – 8,9 х 109/л, тромбоциты 225 х 109/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 65%, лимфоциты 30%, моноциты 3%, СОЭ 18 мм/ч. Пациент выписан в удовлетворительное состояние с рекомендацией под наблюдение гематолога, своевременно принять антианемическое лечение.

Таким образом, своевременная диагностика и терапия гемофилии А предотвращает осложнения.

4.3. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с гемофилией

Гемофилия – наследственное, хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся тяжёлым течением, нарушением системы гемостаза, сопровождающееся наружными и внутренними кровотечениями, несомненно, влияющая на психоэмоциональный фон пациента [7, 5-13].

В то же время, до настоящего времени вопросы личностного реагирования на болезнь у пациентов с гемофилией до конца не изучены и не систематизированы, существуют единичные публикации, отражающие психоэмоциональное состояние этой категории больных.

Анализ распределения уровней тревожности по шкале Спилбергера–Ханина выявил статистически значимые различия между пациентами с гемофилией А и гемофилией В ($p < 0,05$). У пациентов с гемофилией А преобладал высокий уровень тревожности, который был выявлен более чем у половины обследованных – у 40 человек (52,6%). В группе пациентов с

гемофилией В высокий уровень тревожности регистрировался существенно реже – у 20 пациентов (27,0%).

В то же время низкий уровень тревожности достоверно чаще отмечался у пациентов с гемофилией В (28,4%) по сравнению с пациентами с гемофилией А (11,8%). Умеренный уровень тревожности также чаще наблюдался в группе гемофилии В (44,6% против 35,5% в группе А). Полученные данные указывают на более выраженную тревожную симптоматику у пациентов с гемофилией А (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Распределение пациентов с гемофилией по уровню тревожности по шкале Спилбергера–Ханина (пример, n= 150)

Уровень тревожности	Балл (STAI)	ГФ А (n=76)	ГФ В (n=74)	p	p_adj Holm
Низкий	≤30	9 (11,8%)	21 (28,4%)	0,014	0,028
Умеренный	31-45	27 (35,5%)	33 (44,6%)	0,318	0,318
Высокий	≥46	40 (52,6%)	20 (27,0%)	0,002	0,005

Примечание: p – точный критерий Фишера (2x2); p_adj Holm – поправка Холма для 3 пост-хок сравнений

Таким образом, у пациентов с гемофилией А отмечалась более высокая выраженность тревожной симптоматики по шкале Спилбергера-Ханина по сравнению с пациентами с гемофилией В, что подтверждается статистически значимыми различиями в распределении уровней тревожности (критерий $\chi 2$ Пирсона для таблицы 2x3, p=0,002). Преобладание высокого уровня тревожности (≥46 баллов) у больных гемофилией А (52,6% против 27,0% при гемофилии В; p_adj(Holm)=0,005) указывает на большую психоэмоциональную нагрузку в этой группе и обосновывает целесообразность дифференцированного психосоциального сопровождения в системе комплексного ведения пациентов.

Анализ распределения степени выраженности депрессии по шкале Гамильтона (HAM-D) в обследованной выборке взрослых пациентов (n=150) выявил статистически значимые различия между пациентами с гемофилией А (n=76) и гемофилией В (n=74) (критерий chi2 Пирсона для таблицы 2x3,

p=0,009). У больных гемофилией А умеренная и тяжёлая депрессия встречались чаще: 64 из 76 (84,2%) против 48 из 74 (64,9%) при гемофилии В. Тяжёлая депрессия (>=19 баллов) регистрировалась чаще при гемофилии А (30 из 76 (39,5%) против 16 из 74 (21,6%)); различия были статистически значимы (p=0,022, p_adj(Holm)=0,043). Лёгкая депрессия (8-13 баллов) чаще выявлялась при гемофилии В (26 из 74 (35,1%) против 12 из 76 (15,8%)); p=0,008, p_adj (Holm)=0,025. Различий по доле умеренной депрессии (14-18 баллов) не выявлено (p=0,871) (таблица 4.4).

Таблица 4.4. Распределение взрослых пациентов с гемофилией по степени депрессии

Степень депрессии	Баллы HAM-D	ГФ А (n=76)	ГФ В (n=74)	P	p_adj Holm
Лёгкая	8-13	12 (15,8%)	26 (35,1%)	0,008	0,025
Умеренная	14-18	34 (44,7%)	32 (43,2%)	0,871	0,871
Тяжёлая	≥19	30 (39,5%)	16 (21,6%)	0,022	0,043

Примечание: p – точный критерий Фишера (2x2); p_adj Holm – поправка Холма для 3 пост-хок сравнений

Таким образом, у пациентов с гемофилией А депрессивные расстройства характеризуются большей выраженностью по сравнению с пациентами с гемофилией В. Преобладание умеренных и тяжёлых форм депрессии у больных гемофилией А, вероятно, связано с более тяжёлым клиническим течением заболевания, более высокой частотой геморрагических осложнений и значительной хронической соматической нагрузкой. Выявленные особенности подчёркивают необходимость раннего выявления и коррекции депрессивных расстройств, особенно у пациентов с гемофилией А.

Случай из клинической практики. Мужчина, 27 лет, поступил в гематологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» с жалобами на десневые и носовые кровотечения, головные боли, головокружение, снижение аппетита, нарушение сна, чувство тревоги, сопровождающегося подавлением настроения, апатией к жизни, депрессией и прогрессирующей слабостью, страх перед повторным ухудшением состояния заболевания.

Из анамнеза заболевания установлено, что пациент страдает гемофилией А на протяжении 15 лет. На фоне терапии факторами VIII течение болезни ранее контролировалось, однако в последние две недели отмечено ухудшение состояния: возникли гемартрозы коленных суставов, носовые и десневые кровотечения, а также увеличение количества гематом на коже передней поверхности бёдер и живота, появились гемартрозы в коленных суставах, кровотечения из носа и дёсен, а также увеличивались синяки на кожи передней поверхности бёдер и живота. Появился страх перед новыми кровоизлияниями и кровотечениями на фоне болевого синдрома наблюдалось ограничение подвижности в суставах.При объективном осмотре пациент выглядел истощённым и тревожным, наблюдались проявления депрессивного синдрома в виде: подавления настроения, апатии, недомогания и утомляемости, рассеянности. На коже видны старые геморрагические высыпания. Визуализируется отёчность коленных суставов.

В гемограмме: эритроциты: 4.7 х 1012/л; гемоглобин: 135 г/л; лейкоциты: 7,7 х 109/л, тромбоциты: 185 х 109/л; гематокрит: 0.43;

Коагулограмма: протромбиновое время: 12,5; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ): 85 сек (норма 25–35 сек); фибриноген: 3.5 г/л; уровень фактора VIII: 17% от нормы (норма 50–150%).

Оценка уровня депрессии с использованием шкалы Бека: результат 27 баллов, что соответствует умеренной депрессии; высокая тревожность по шкале тревоги Гамильтона (18 баллов).

Диагноз: гемофилия А, среднетяжёлое течение. Тревожно-депрессивный синдром.

Проведена заместительная терапия с концентратом фактора VIII; профилактическое введение фактора VIII для предотвращения кровоизлияний в суставы. Для облегчения симптомов депрессии и тревожности, и для преодоления страха перед заболеваниями и улучшения адаптации к хроническому заболеванию проведены психотерапевтические беседы и антидепрессивная терапия.

Таким образом, своевременная коррекция психоэмоционального состояния пациента на фоне заместительной терапии фактором VIII позволяет достичь значительного улучшения качества жизни и уменьшения тревоги и депрессии.

4.4. Состояние показателей качества жизни пациентов с гемофилией

Состояние показателей качества жизни у пациентов с гемофилией мы оценивали с помощью Европейского опросника MOS-SF-36, который включает 36 вопросов и 8 шкал, отражающих физическое, психологическое и общее состояние здоровья, а также интенсивность боли.

При лёгком течение ГФ проблем с перемещением, самообслуживанием больных не встречалось, тогда как при развитии гемартроза при среднетяжёлом и тяжёлом течение возрастали проблемы с передвижением и самообслуживанием, что ухудшало качество жизни пациентов.

Вероятно, это было обусловлено усилением болевого и анемического синдромов, спонтанными кровотечениями, присоединением вторичной инфекции и развитием полиорганной недостаточности. Указанные факторы негативно отражались на жизненной силе (ЖС), физическом функционировании (ФФ), ролевом функционировании, обусловленном физическим состоянием (РФФ), социальном функционировании (СФ), общем состоянии здоровья (ОЗ) и психическом здоровье (ПЗ) (рисунок 4.2).

По данным рисунка 4.2 значения всех указанных доменов были ниже у пациентов с гемофилией А, чем у пациентов с гемофилией В.

Так, жизненная сила (ЖС) при гемофилии А составляет всего 27%, тогда как при гемофилии В – 43%, что свидетельствует о значительно более выраженной утомляемости и снижении энергичности у больных гемофилией А.

Аналогичная тенденция наблюдается и по другим доменам качества жизни: физическое функционирование (ФФ) снижено до 25% при гемофилии А против 40% при гемофилии В; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), составляет 23% против 37%; социальное

функционирование (СФ) – 21% против 35%; общее состояние здоровья (ОЗ) – 20% против 33%; психическое здоровье (ПЗ) – 20% против 30%.

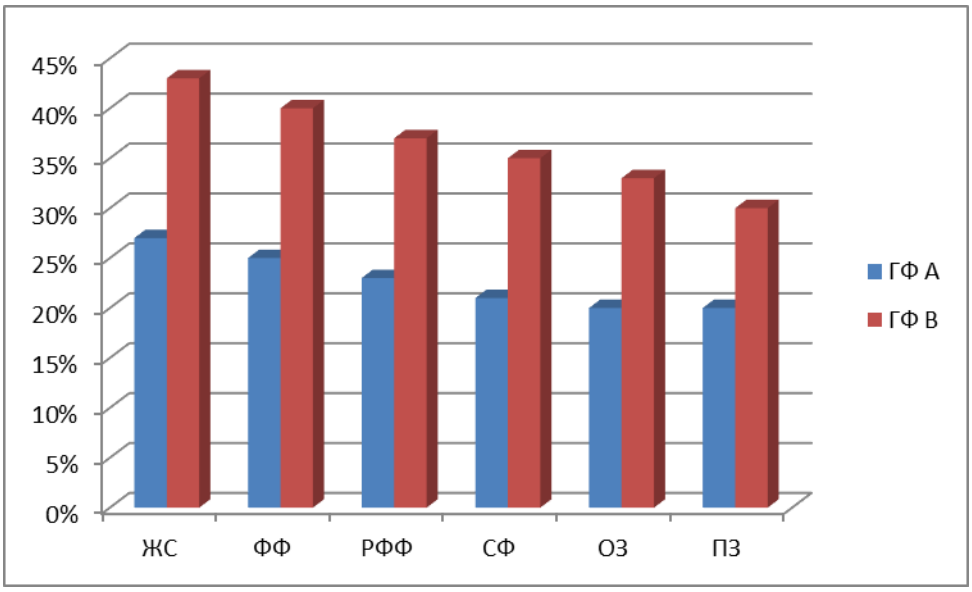

Рисунок 4.2. Оценка качества жизни у лиц с гемофилией

Таким образом, пациенты с гемофилией А характеризуются более выраженным снижением качества жизни, что связано с тяжёлым течением заболевания, частым болевым синдромом, ограничением физической активности и психоэмоциональными нарушениями. Наиболее низкими показателями оставались жизненная энергия, физическое и психическое здоровье, а также социальное функционирование.

ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённое исследование впервые представило развёрнутую клинико-эпидемиологическую характеристику гемофилии в Республике Таджикистан на репрезентативном материале, включившем 773 пациента (758 мужчин и 15 женщин) в возрасте от одного года до 46 лет и старше, наблюдавшихся за период 2014-2024 гг. Полученные результаты позволяют не только описать распространённость, региональную структуру и клинико-лабораторные особенности заболевания в условиях республики, но и сопоставить их с современными международными и отечественными данными, что необходимо для обоснования приоритетов организации специализированной помощи. Гемофилия традиционно рассматривается как Х-сцепленная рецессивная коагулопатия, обусловленная дефицитом факторов VIII или IX и характеризующаяся гематомным типом кровоточивости с преобладанием гемартрозов [6, 57, 124]; полученные в республике данные в целом воспроизводят универсальные закономерности болезни, приобретая при этом ряд выраженных региональных особенностей.

Установленный уровень распространённости гемофилии в Республике Таджикистан составил 7,5 случая на 100 тыс. населения. Сопоставление с международными оценками указывает на значительный разрыв: по данным метаанализа национальных регистров, распространённость только гемофилии А достигает 17,1 случая на 100 тыс. мужчин, а суммарный показатель с учётом гемофилии В оказывается ещё выше [98]. Подобное расхождение закономерно интерпретировать как проявление гиподиагностики, характерной для стран с ограниченными ресурсами, где выявляется лишь малая доля больных, доступ к лабораторной диагностике ограничен, а национальные регистры отсутствуют или неполны [81, 106, 115]. Опыт крупных развивающихся стран подтверждает масштаб недоучёта: регистрируемое число больных нередко кратно уступает расчётной величине [95, 100]. Сопоставление с сопредельным Узбекистаном, где за десятилетний период рассчитан средний показатель частоты при

рождении порядка 1,14 × 10^{-4} [77], также свидетельствует о том, что таджикские величины отражают не истинно низкую частоту заболевания, а недостаточную выявляемость. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных в республике профильных работ [41, 42] и одновременно существенно расширяют их за счёт анализа многолетней динамики и клинико-лабораторного профиля больных.

Сопоставление полученных данных с эпидемиологией гемофилии в других странах с ограниченными ресурсами усиливает вывод о преимущественно организационной, а не биологической природе низких таджикских показателей. Систематические обзоры и региональные исследования демонстрируют существенную географическую вариабельность регистрируемой распространённости: в странах Азии и Африки она устойчиво ниже, чем в государствах с высоким уровнем дохода, что отражает различия в полноте выявления, а не истинную редкость заболевания [83, 128, 135]. Показательно, что в крупных развивающихся странах разрыв между зарегистрированным и расчётным числом больных достигает многократных значений, а низкий показатель регистрируемой распространённости прямо связывается авторами с недодиагностикой и неполнотой учёта [100]. Данные глобальных инструментов мониторинга подтверждают неполноту мирового учёта: по обобщённым оценкам ежегодных глобальных опросов и всемирных регистров выявлена лишь часть ожидаемого числа больных, а обеспеченность помощью в странах с низким доходом отстаёт на десятилетия [81, 141, 143]. В подобном контексте установленный в республике уровень 7,5 случая на 100 тыс. населения при соотношении гемофилии А и В около 4:1 закономерно трактовать как отражение начального этапа формирования системы выявления и регистрации, а выраженный многолетний рост числа учтённых больных - как результат постепенного улучшения диагностики. Полученные результаты формируют исходную эпидемиологическую базу, необходимую для планирования ресурсов и оценки эффективности будущих организационных мероприятий.

Территориальное распределение больных оказалось неравномерным: наибольшее число пациентов приходилось на районы республиканского подчинения (n=251; 32,5%), далее следовали Хатлонская (n=216; 27,9%) и Согдийская (n=191; 24,7%) области и город Душанбе (n=100; 12,9%), тогда как наименьшая частота зарегистрирована в Горно-Бадахшанской автономной области (n=15; 1,9%). Столь выраженные межрегиональные различия при сопоставимой в пределах страны популяционной структуре с трудом объяснимы истинными различиями частоты болезни и, вероятнее, отражают неоднородность диагностической и регистрационной работы, а также доступности специализированной помощи в отдельных регионах. Структура форм заболевания в республике соответствовала общемировым закономерностям: на гемофилию А приходилось 615 больных (79,6%), на гемофилию В - 158 (20,4%), случаи гемофилии С не встречались, а до 18-летнего возраста заболевание выявлялось в 40,1% наблюдений. Соотношение основных форм около 4:1 согласуется с классическими популяционными данными [98, 141] и с результатами исследований, выполненных в других странах с развивающимися системами регистрации [83, 85, 128, 135].

Анализ многолетней динамики выявил устойчивый рост числа учтённых больных, который правомерно трактовать прежде всего как улучшение выявляемости и регистрации, а не как истинное увеличение заболеваемости. У взрослого контингента общее число пациентов возросло с 333 в 2014 г. до 461 в 2024 г. (абсолютный прирост +128), при этом удельный вес гемофилии А постепенно снижался с 94,0% до 83,9% на фоне абсолютного роста числа больных данной формой, тогда как доля гемофилии В увеличилась с 6,0% до 16,0% (тренд статистически значим, $p<0,001$). У детского контингента рост оказался ещё более выраженным - с 101 до 312 больных, то есть более чем втрое, а в 2024 г. зафиксировано существенное перераспределение форм со снижением доли гемофилии А до 73,1% и резким увеличением числа больных гемофилией В с 41 до 84 (+43 случая), в результате чего её удельный вес достиг 26,9% - максимального значения за весь период (χ^2; $p<0,001$). Выявленные

структурные сдвиги допустимо связывать как с улучшением диагностики гемофилии В, так и с уточнением нозологической верификации пациентов, ранее отнесённых к гемофилии А. Рост числа больных при увеличении их среднего возраста в мировой литературе рассматривается как косвенный индикатор улучшения выживаемости на фоне современной терапии [138], что подчёркивает необходимость перспективного планирования лекарственного обеспечения и долгосрочного диспансерного наблюдения с учётом изменяющейся структуры заболеваемости.

Существенное место в работе занял анализ региональных факторов, формирующих клинико-эпидемиологическое своеобразие гемофилии в республике. Наследственно-генетическая отягощённость проявлялась высокой долей пациентов из многодетных семей (63,0% при гемофилии А и 57,0% при гемофилии В) и из близкородственных браков (25,0% и 21,2% соответственно). Значимость данного фактора подтверждается фундаментальными работами по консангвинности, согласно которым близкородственные браки способствуют накоплению патологических аллелей в популяции и повышают вероятность манифестации Х-сцепленных и аутосомно-рецессивных расстройств [74, 75]. В условиях Центральной Азии, где доля родственных браков традиционно высока, данный механизм приобретает особое значение и, вероятно, вносит вклад в поддержание носительства и в относительно высокую по региональным меркам частоту выявления гемофилии у женщин. Наряду с генетическими факторами существенную роль играли организационно-социальные условия: низкая обеспеченность факторами свёртывания (87,0%), особенно в труднодоступных и сельских районах, позднее обращение больных за помощью (73,0%), низкий уровень образования (73,0%) и недостаточная осведомлённость о заболевании как медицинских работников (70,0%), так и населения (98,0%). Совокупность перечисленных условий закономерно ведёт к запоздалой диагностике, утяжелению течения и росту частоты осложнений, что согласуется с общими закономерностями оказания помощи в странах с ограниченными ресурсами [106, 115].

Отдельного обсуждения заслуживает влияние климатических условий, характерных для республики с продолжительным жарким и сухим летним периодом. Распределение госпитализаций по сезонам обнаружило отчётливую зависимость: в летний период доля поступивших больных преобладала и составила при гемофилии А 67,5%, при гемофилии В - 53,8%, тогда как зимой соответствующие показатели снижались до 5,7% и 12,0%. Параллельно в жаркий период возрастала частота осложнений: гемартрозы регистрировались в 79,0% против 17,0% в холодный период, гематомы мягких тканей - в 77,0% против 15,0%, спонтанные кровотечения - в 67,0% против 15,0%; реже встречались субконъюнктивальные (37,0% и 7,0%), желудочно-кишечные (22,2% и 5,7%) и внутричерепные (3,0% и 1,0%) кровоизлияния. Полученное распределение по структуре осложнений воспроизводит универсальную закономерность доминирования гемартрозов и мышечных гематом [104, 138, 142], однако выраженная сезонная зависимость абсолютных значений составляет региональную особенность и требует адаптации организационных и лечебно-профилактических подходов к условиям аридного климата. Дополняют клинико-конституциональный портрет больных преобладание светлой окраски кожи (67,4% при гемофилии А и 56,1% при гемофилии В), астенической конституции (85,0% и 67,9%) и низкого уровня витамина D (25,0% и 23,0%), что имеет прямое отношение к обсуждаемым далее нарушениям минерального обмена и костной ткани.

Одной из наиболее значимых региональных особенностей явилась относительно высокая доля женщин среди больных гемофилией - 15 из 773 пациентов (1,9%), из которых у 11 диагностирована гемофилия А и у 4 - гемофилия В. Классические представления о полной клинической бессимптомности носительниц в настоящее время пересмотрены: в крупных исследованиях показано, что носительницы кровоточат чаще других женщин, особенно после медицинских вмешательств, а повышенный риск геморрагий сохраняется даже при активности фактора VIII, достигающей 50-60% [113, 126]. Полученные в республике наблюдения согласуются с данной концепцией

и, вероятно, отражают сочетание высокой частоты близкородственных браков с возможностью гомозиготного носительства и наследования мутаций по обеим Х-хромосомам. Клинический пример пациентки 29 лет из Согдийской области, родившейся от близкородственного брака, с обильными и продолжительными менструациями, повторными маточными, носовыми и дёсенными кровотечениями, тяжёлой хронической постгеморрагической анемией и снижением активности фактора VIII до 28%, иллюстрирует манифестную форму женской гемофилии. Различия по антропометрическим и этнодемографическим характеристикам между женщинами с гемофилией А и В оказались несущественными, тогда как многодетность несколько чаще регистрировалась при гемофилии А (63,6% против 50,0%; $p<0,05$). Полученные данные обосновывают целесообразность целенаправленного обследования женщин из семей группы риска и проведения медико-генетического консультирования, что особенно актуально для популяций с высокой консангвинностью.

Региональное распределение женщин с гемофилией обнаружило географическую и возрастную неоднородность, имеющую самостоятельное клинико-эпидемиологическое значение. Среди 11 пациенток с гемофилией А четыре в возрасте 12-36 лет проживали в Согдийской области, пять в возрасте 35-59 лет - в Хатлонской области и две в возрасте 35-37 лет - в городе Душанбе, тогда как все четыре пациентки с гемофилией В в возрасте 39-69 лет были из районов республиканского подчинения. Более раннее выявление заболевания в Согдийской области при преимущественно зрелом и пожилом возрасте больных из районов республиканского подчинения допустимо интерпретировать как отражение различий в диагностическом охвате, а не только истинных возрастных особенностей манифестации. Концентрация случаев гемофилии В у женщин исключительно в одном регионе и высокая доля пациенток из близкородственных браков согласуются с представлением о вкладе консангвинности в формирование носительства и гомозиготных состояний [74, 75]. Пересмотр традиционных взглядов на бессимптомность

носительниц и документированный риск геморрагических проявлений даже при умеренно сниженной активности фактора [113, 126] придают выявленным наблюдениям практическое значение и подтверждают необходимость целенаправленного гемостазиологического обследования женщин из семей группы риска. Полученные данные обосновывают включение женщин-носительниц в программы диспансерного наблюдения и медико-генетического консультирования.

Анализ факторов риска развития гемартроза показал их многокомпонентный характер и различную представленность при гемофилии А и В. Ведущими факторами явились внезапные внутрисуставные кровотечения (79,0% и 17,0%), небольшие травмы с поражением хряща и синовиальной оболочки (91,0% и 33,0%), тяжёлое течение заболевания (77,0% и 27,0%) и наследственная отягощённость (77,0% и 37,0%); существенный вклад вносили также повышенная нагрузка на суставы (65,0% и 37,0%), обменные нарушения (63,5% и 33,0%) и климатические условия жаркого и сухого региона (61,0% и 31,0%). Присоединение вторичной инфекции регистрировалось в 60,0% и 24,0% наблюдений, при этом среди возбудителей синовиальной жидкости преобладали грамположительные кокки - Staphylococcus aureus (73,0%) и Streptococcus pyogenes (27,0%). Патогенетическая последовательность рецидивирующих кровоизлияний с формированием порочного круга «кровотечение - синовит - кровотечение», ведущего к разрушению хряща и хронической артропатии, хорошо описана в литературе [104, 130, 142], а роль повторных гемартрозов как основного механизма инвалидизации при гемофилии не вызывает сомнений [130, 142]. Полученные данные подтверждают, что при тяжёлом течении и недостаточной заместительной терапии суставные осложнения закономерно доминируют в клинической картине, а присоединение бактериальной инфекции существенно утяжеляет прогноз.

Детальный анализ локализации суставных поражений уточнил структуру гемофилической артропатии в исследованной когорте. При среднетяжёлом и

тяжёлом течении преобладало вовлечение коленных суставов, которые при среднетяжёлой гемофилии А поражались в 54,7% наблюдений, а при гемофилии В - в 68,7%; голеностопные суставы занимали второе по частоте место (26,3% и 16,6%), далее следовали локтевые (15,2% и 14,5%). При тяжёлом течении спектр поражений у взрослых расширялся за счёт тазобедренных суставов, вовлекавшихся в 13,0% наблюдений при гемофилии А, тогда как в детских подгруппах поражения данной локализации не регистрировались. У детей суставной синдром концентрировался преимущественно в коленных и голеностопных суставах, что соответствует начальным стадиям артропатии и подчёркивает обратимый на данном этапе характер изменений. Выявленные различия по частоте поражения коленных и голеностопных суставов между формами в ряде страт достигали статистической значимости ($p=0,032$-$0,041$). Преимущественное вовлечение крупных суставов нижних конечностей и возрастное расширение спектра поражений в сторону тазобедренных суставов соответствуют универсальным закономерностям течения гемофилической артропатии и её прогрессирования с накоплением повторных гемартрозов [104, 130, 142]. Полученная картина обосновывает приоритетное внимание к состоянию коленных и голеностопных суставов при диспансерном наблюдении, особенно у детей, у которых своевременная профилактика способна предотвратить формирование необратимых изменений.

Клинико-рентгенологическая и ультрасонографическая оценка суставов выявила выраженные возрастные и формозависимые различия. У взрослого контингента преобладала хроническая прогрессирующая гемофилическая артропатия с постоянным болевым синдромом, ограничением объёма движений, контрактурами и деформациями, а рентгенологически - сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты, кистовидная перестройка и деформация суставных поверхностей с наиболее частым вовлечением коленных, голеностопных и локтевых суставов, а при тяжёлых формах - также плечевых и тазобедренных. У детей суставной синдром носил

преимущественно острый, рецидивирующий и обратимый характер с минимальными структурными изменениями и без формирования грубых деформаций. Подобная возрастная эволюция закономерна и отражает кумулятивное накопление повторных гемартрозов с прогрессированием артропатии по мере увеличения длительности болезни [130, 142], что придаёт особую значимость ранней профилактике суставных осложнений у детей. Ультрасонографическое исследование продемонстрировало высокую чувствительность в выявлении ранних признаков поражения: уже при лёгком течении эпизодические повторные гемартрозы достоверно чаще регистрировались при гемофилии А, чем при гемофилии В (85,7% против 20,0%; p=0,015), тогда как наибольшие межгрупповые различия проявлялись при тяжёлом течении. При тяжёлой гемофилии А значимо чаще, чем при гемофилии В, выявлялись деформация суставных поверхностей (92,6% против 42,3%), фиброзные включения в полости сустава (92,6% против 38,5%), расширение суставной полости (88,9% против 38,5%), кровоизлияния в синовиальную оболочку (85,2% против 34,6%) и мелкоочаговая костная деструкция (77,8% против 30,8%) при уровне значимости p<0,001, а также признаки диффузного остеопороза (59,3% против 26,9%; p=0,029). Полученные результаты согласуются с данными лучевых методов о более выраженных структурных изменениях при тяжёлых формах и подтверждают ценность инструментального мониторинга суставов [28, 61, 62]. Учитывая доступность, безопасность и информативность ультразвукового метода, его целесообразно рассматривать как приоритетный инструмент раннего выявления артропатии в условиях ограниченных ресурсов, дополняющий стандартизированные клинические шкалы оценки состояния суставов [86].

Ультрасонографическая характеристика поражений при среднетяжёлом течении дополнила представление о переходном этапе формирования артропатии. В данной страте частота повторных гемартрозов составляла 60,9% при гемофилии А и 47,8% при гемофилии В, хронический синовит регистрировался у 52,2% и 43,5% больных, утолщение суставной капсулы - у

43,5% и 34,8%, а разрастание синовиальной оболочки с фиброзными изменениями - у 21,7% и 8,7%; статистически значимых межгрупповых различий по данным признакам не получено (p=0,420-0,768), что указывает на сопоставимую представленность реактивно-воспалительных изменений на этой стадии. Нарастание частоты и выраженности деструктивных признаков при переходе к тяжёлому течению, с максимальными межгрупповыми различиями в пользу более тяжёлого поражения при гемофилии А, отражает последовательную трансформацию реактивного синовита в необратимую артропатию. Высокая чувствительность ультразвукового метода к ранним изменениям, его доступность и безопасность делают его оптимальным инструментом динамического наблюдения в условиях ограниченных ресурсов, а сочетание инструментальной оценки со стандартизированными клиническими шкалами состояния суставов повышает точность стадирования и позволяет объективизировать эффективность лечебно-профилактических мероприятий [86].

Исследование показателей периферической крови выявило закономерную зависимость выраженности анемического синдрома от тяжести заболевания. Уровень гемоглобина был наиболее низким при тяжёлом течении и составлял при тяжёлой гемофилии А 55,0 [49,4; 59,8] г/л против 84,9 [80,1; 89,7] г/л при среднетяжёлой форме, а при тяжёлой гемофилии В - 71,1 [65,2; 75,1] г/л против 96,9 [92,6; 102,7] г/л ($p<0,001$), причём наиболее неблагоприятные значения регистрировались при тяжёлой гемофилии А. Существенным является отсутствие ретикулоцитоза на фоне выраженной анемии: уровень ретикулоцитов во всех группах оставался низким, что отражает ограниченную компенсаторную активацию эритропоэза и, вероятно, роль дефицита железа, хронического воспаления и длительных повторных кровопотерь. Количество тромбоцитов сохранялось в пределах референсных значений, а показатели лейкоцитарной формулы существенных сдвигов не демонстрировали, что подтверждает ведущую роль дефицита факторов свёртывания в патогенезе геморрагического синдрома [6]. Повышение СОЭ при тяжёлых формах

закономерно связывать с анемией, хроническим воспалением на фоне повторных гемартрозов и длительным течением артропатии.

Изучение системы гемостаза подтвердило коагулопатическую природу заболевания. У больных со среднетяжёлым течением по сравнению с контрольной группой отмечалось значимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени - до 38,0 [37,7; 38,4] с при гемофилии А и 37,0 [36,8; 37,2] с при гемофилии В против 29,0 [28,6; 29,4] с в контроле ($p<0,001$), при сопутствующем снижении числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Удлинение АЧТВ при сохранной активности тромбоцитарного звена соответствует классической лабораторной картине дефицита факторов внутреннего пути свёртывания и служит опорным диагностическим ориентиром [57]. При тяжёлом течении, массивных кровотечениях и развитии диссеминированного внутрисосудистого свёртывания дополнительно отмечалось снижение уровня фибриногена, D-димера и протромбинового индекса, что согласуется с представлениями о вторичном истощении гемостатического потенциала на фоне тяжёлого геморрагического синдрома [31, 34]. Полученные данные обосновывают необходимость комплексного лабораторного мониторинга гемостаза при диспансерном наблюдении, особенно у больных с тяжёлыми формами.

Метаболический профиль больных гемофилией характеризовался выраженными признаками нутритивной недостаточности. Индекс массы тела был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц, и составлял 18,6 [17,7; 19,5] кг/м² при гемофилии А и 20,0 [18,9; 21,0] кг/м² при гемофилии В против 22,6 [21,1; 23,7] кг/м² ($p<0,05$), с аналогичным снижением окружности талии. Биохимический анализ выявил снижение общего холестерина (3,30 [3,10; 3,50] и 3,53 [3,22; 3,82] ммоль/л против 4,46 [4,09; 4,82] ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (2,01 [1,74; 2,27] и 2,31 [2,11; 2,52] ммоль/л против 2,70 [2,50; 2,90] ммоль/л) и уровня глюкозы (3,51 [3,30; 3,71] и 3,69 [3,51; 3,89] ммоль/л против 4,79 [4,53; 5,07] ммоль/л) при $p<0,001$, а также снижение показателей азотистого обмена. Существенных различий по

метаболическим параметрам между гемофилией А и В не выявлено, что указывает на системный и типонезависимый характер изменений. Полученные данные допустимо интерпретировать как отражение белково-энергетической недостаточности и сниженной мышечной массы при хроническом заболевании, хотя для окончательной причинной трактовки требуется учёт условий забора крови, характера питания и функции печени и почек. Значимость нутритивного статуса и коморбидного фона возрастает по мере увеличения продолжительности жизни больных, что в мировой литературе рассматривается в контексте изменения структуры сопутствующей патологии при гемофилии [90, 112].

Нарушения минерального обмена и состояния костной ткани составили одну из наиболее демонстративных находок работы. У взрослых больных выявлено значимое снижение уровня кальция (при среднетяжёлых формах 1,50-1,90 ммоль/л против 2,27 ммоль/л в контроле, при тяжёлой гемофилии А - до 1,30 ммоль/л), натрия и калия, а также выраженный дефицит витамина D, наиболее глубокий при тяжёлой гемофилии А (13,3 [12,3; 14,3] нг/мл против 23,3 нг/мл в контроле) при $p<0,001$. Денситометрическое исследование обнаружило форморазличия в структуре костных нарушений: при гемофилии А преобладал остеопороз (13 из 15 больных; 86,7%) со значением Т-критерия -2,71 [-2,79; -2,50], тогда как при гемофилии В чаще регистрировалась остеопения (11 из 15; 73,3%) при Т-критерии -1,54 [-1,58; -1,43], причём различия по долям остеопороза и остеопении между формами были статистически значимы ($p=0,003$). Патогенетически снижение минеральной плотности при гемофилии связывают с ограничением физической активности вследствие артропатии, хроническим воспалением, дефицитом витамина D и повторными кровоизлияниями в костно-суставные структуры, что подтверждается и данными о выраженных структурных изменениях при тяжёлых формах [130, 142]. Полученные результаты обосновывают включение денситометрии, контроля уровня витамина D и электролитов крови с их

коррекцией в программу диспансерного наблюдения, прежде всего при тяжёлой гемофилии А.

Анализ приобретённой формы гемофилии, несмотря на малый объём выборки (n=8; по 4 мужчины и женщины), позволил очертить её клинико-этиологическое своеобразие. Заболевание отличалось более поздним дебютом и большей тяжестью течения и развивалось преимущественно на фоне аутоиммунной, онкологической и хронической соматической патологии: среди мужчин выявлены множественная миелома, лимфома и ВИЧ-инфекция, среди женщин - системная красная волчанка, злокачественные новообразования матки и послеродовое состояние. Возраст больных был близок в обеих группах (мужчины 65,5 [60,9; 67,1] года, женщины 59,4 [52,8; 64,9] года; p=0,486), как и активность фактора VIII (3,1 [2,1; 4,2]% и 4,8 [3,8; 5,1]%; p=0,486) и длительность госпитализации (около 20 суток). Отсутствие значимых половых различий по частоте рецидивов и ремиссий соответствует ограниченной мощности исследования при малом числе наблюдений. Полученные данные согласуются с общей концепцией приобретённой гемофилии как аутоиммунного состояния преимущественно пожилого возраста и подчёркивают необходимость повышения настороженности врачей различных специальностей в отношении данной патологии при аутоиммунных и злокачественных заболеваниях [124].

Комплексная оценка мультикоморбидного и мультиморбидного статуса продемонстрировала более тяжёлое бремя сопутствующей патологии при гемофилии А по сравнению с гемофилией В. При среднетяжёлом течении (n=291 против n=48) в структуре мультикоморбидных состояний, патогенетически связанных с основным заболеванием, при гемофилии А значимо чаще регистрировались метаболические нарушения (86,9% против 31,2%), остеопороз (85,6% против 22,9%), гемартроз (79,0% против 16,7%), гематомы (77,0% против 14,6%), спонтанные кровотечения (67,0% против 14,6%), хроническая боль (52,9% против 12,5%), гемофилическая нефропатия (52,9% против 22,9%), кардиомиопатия (50,2% против 10,4%) и желудочно-

кишечные кровотечения (47,1% против 6,2%) при уровне значимости p<0,001. Тревожно-депрессивный синдром выявлялся практически у всех больных гемофилией А (100,0%) и у 93,8% больных гемофилией В (p=0,003), что подтверждает высокую психоэмоциональную нагрузку хронического геморрагического заболевания и согласуется с данными регистровых исследований о значительном потреблении обезболивающих и психотропных препаратов при гемофилии [139]. Среди мультиморбидных состояний, не связанных с гемофилией патогенетически, при гемофилии А чаще отмечались хронический холецистит и хронический панкреатит (по 83,5% против 35,4% и 31,2%) и ишемическая болезнь сердца (43,0% против 20,8%; p=0,004), тогда как по артериальной гипертензии и сахарному диабету значимых различий не получено. Нарастание значимости возраст-ассоциированной коморбидности, включая сердечно-сосудистые заболевания, по мере увеличения продолжительности жизни больных описано в мировой литературе [90, 112] и приобретает практическую актуальность и для республики.

Анализ мультикоморбидного статуса у детского контингента подтвердил формозависимый и тяжестезависимый характер сопутствующей патологии. При тяжёлом течении гемофилии А у детей практически все патогенетически связанные с заболеванием осложнения регистрировались с высокой частотой: гемартроз выявлялся у всех больных (100,0%), гематомы - у 82,3%, спонтанные кровотечения - у 77,0%, хроническая боль - у 75,2%, гемофилическая нефропатия - у 68,1%, хроническая постгеморрагическая анемия - у 64,6%. Хронический пиелонефрит при тяжёлом течении гемофилии А встречался существенно чаще, чем при среднетяжёлом (50,4% против 19,4%; p<0,001), что отражает нарастание почечной патологии по мере утяжеления заболевания уже в детском возрасте. Ряд мультиморбидных состояний, не связанных с гемофилией патогенетически, включая хронический гастрит и панкреатит, встречался с сопоставимой частотой при обеих формах (p>0,05). Раннее формирование тяжёлого коморбидного фона при тяжёлой гемофилии А у детей указывает на кумулятивный характер осложнений и подчёркивает решающее

значение своевременной заместительной терапии и профилактики кровотечений для предотвращения инвалидизации во взрослом возрасте. Полученные данные согласуются с представлением о прогрессирующем накоплении органной патологии при недостаточно контролируемом течении заболевания [130, 142].

Особого внимания заслуживает гемофилическая нефропатия, развивавшаяся преимущественно при тяжёлом течении и прогрессировании заболевания. У больных гемофилией А и В выявлены калькулёзный пиелонефрит (67,0% и 35,0%), почечная недостаточность (63,0% и 29,0%) и гидронефроз (35,0% и 19,0%), а среди клинических проявлений преобладали боли в поясничной области, похудание, олигоанурия, повышение артериального давления, дизурия, носовые и дёсенные кровотечения. Поражение почек сопровождалось устойчивой протеинурией, цилиндрурией и макрогематурией, повышением уровня креатинина (при гемофилии А 305,0 [280,0; 330,0] мкмоль/л, при гемофилии В 173,0 [150,7; 195,3] мкмоль/л) и почти двукратным снижением скорости клубочковой фильтрации (53,0 [51,0; 55,0] против 73,0 [59,5; 86,5] мл/мин/1,73 м²). Более высокая частота и выраженность нефропатии при гемофилии А закономерно сопоставима с большей тяжестью геморрагического синдрома и структурных изменений при данной форме. Развитие у части больных гемофилией хронической почечной патологии, включая калькулёзный пиелонефрит, почечную недостаточность и гидронефроз, согласуется с отдельными наблюдениями специалистов [129, 130] и обосновывает включение оценки функции почек в программу наблюдения больных с тяжёлым течением.

Обобщая клинико-лабораторные результаты, следует констатировать, что во всех исследованных доменах - гематологическом, гемостазиологическом, метаболическом, костно-минеральном и коморбидном - гемофилия А протекала тяжелее гемофилии В, что проявлялось более глубокой анемией, более выраженными структурными изменениями суставов, более тяжёлым остеопорозом и более высокой частотой сопутствующей патологии. Подобная

форморазличность согласуется с представлением о том, что тяжесть клинического фенотипа определяется степенью снижения активности дефицитного фактора, которая, в свою очередь, зависит от молекулярного дефекта [124]. Тип мутации имеет прямое отношение не только к тяжести кровоточивости, но и к риску развития ингибиторов, что в мировой литературе рассматривается как важнейший фактор, определяющий эффективность заместительной терапии [102, 108]. Хотя ингибиторная форма в условиях республики специально не изучалась ввиду недоступности соответствующей лабораторной диагностики, современные данные о более высокой иммуногенности отдельных препаратов и о значении генетических и средовых факторов развития ингибиторов [93, 123] указывают на необходимость создания в республике возможностей для их выявления, поскольку появление ингибитора кардинально ухудшает прогноз и требует принципиально иных терапевтических подходов.

Установленная в работе форморазличность клинического фенотипа закономерно рассматривается в контексте молекулярно-генетических основ заболевания. Тяжесть кровоточивости определяется степенью снижения активности дефицитного фактора, которая, в свою очередь, зависит от типа патогенного варианта в генах, кодирующих факторы VIII и IX; наиболее тяжёлые молекулярные дефекты ассоциированы с полным отсутствием синтеза фактора и с повышенным риском развития ингибиторов [124]. Данные мировой литературы свидетельствуют, что тип мутации служит важнейшим детерминантом иммунного ответа на вводимый фактор, а риск образования ингибиторов наиболее высок при крупных делециях и нонсенс-мутациях [93, 108]. Появление ингибитора кардинально ухудшает прогноз, поскольку стандартная заместительная терапия становится неэффективной и требует применения принципиально иных подходов, включая шунтирующие препараты и индукцию иммунной толерантности [102]. Значение типа концентрата и генетико-средовых факторов в развитии ингибиторов остаётся предметом активного изучения [123]. Хотя в условиях республики определение

ингибиторов и молекулярно-генетическая диагностика не проводились ввиду недоступности методов, полученные данные о преобладании тяжёлых форм и о более тяжёлом течении гемофилии А обосновывают приоритетность создания соответствующей лабораторной базы, необходимой для выявления носительниц, пренатальной диагностики, прогнозирования риска ингибиторов и рационального выбора терапии.

Полученные результаты целесообразно рассматривать и в свете эволюции современных подходов к лечению гемофилии, определяющих эталонные ориентиры организации помощи. Мировая практика последовательно перешла от эпизодического лечения «по требованию» к регулярной заместительной профилактике, доказавшей способность существенно снижать частоту гемартрозов и предотвращать формирование артропатии, а также к нефакторным препаратам, обеспечивающим эффективный контроль кровоточивости при подкожном введении, и к однократной генной терапии, обеспечивающей эндогенную выработку дефицитного фактора [89, 111, 138]. В условиях республики, где заместительная терапия носит преимущественно эпизодический характер, а профилактическое лечение фактически не реализовано, закономерно формируется тяжёлый клинический профиль больных, выявленный в настоящем исследовании: высокая частота гемартрозов, выраженная артропатия, тяжёлая анемия, глубокий дефицит витамина D, форморазличные костные нарушения и отягощённый коморбидный фон. Разрыв между эталонными подходами и реальной практикой оказания помощи, характерный для стран с ограниченными ресурсами [106, 115], в республике проявляется особенно отчётливо и служит непосредственным обоснованием для поэтапного внедрения профилактической модели лечения. Даже частичный переход к профилактике у детей, согласно данным контролируемых исследований, способен принципиально изменить долгосрочный прогноз за счёт сохранения структуры суставов и снижения инвалидизации [111].

Полученные результаты имеют непосредственное отношение к организации помощи больным гемофилией в Республике Таджикистан. Международным эталоном служит модель, предусматривающая наличие национального регистра больных со стандартизованным сбором данных, централизованным управлением и постоянной заместительной профилактикой как стандартом лечения [138]. Доказательная база профилактической терапии убедительна: в контролируемых исследованиях показано, что регулярная профилактика по сравнению с эпизодическим лечением существенно снижает частоту гемартрозов и обеспечивает сохранение нормальной структуры суставов у большинства детей, тогда как отсрочка начала профилактики ассоциирована с увеличением кровоточивости и более выраженной артропатией в последующей жизни [89, 111]. В условиях республики, где обеспечение факторами свёртывания носит преимущественно эпизодический характер, а профилактическое лечение фактически не реализовано, закономерно формируются высокая частота гемартрозов, ранняя инвалидизация и тяжёлый коморбидный фон, выявленные в настоящем исследовании. Опыт сопредельных стран региона свидетельствует, что первым шагом к системной помощи становятся нормативно-методическая база, национальный регистр и организация современной, в том числе молекулярно-генетической, диагностики [106]. Совокупность полученных данных обосновывает приоритетность создания в республике единого национального регистра больных гемофилией, налаживания лабораторной диагностики, включая определение активности факторов и ингибиторов, устойчивого государственного обеспечения заместительной терапии с постепенным внедрением профилактического лечения, а также медико-генетического консультирования семей группы риска с учётом высокой частоты близкородственных браков.

Совокупность выявленных клинико-эпидемиологических закономерностей позволяет сформировать целостное представление о гемофилии в Республике Таджикистан как о заболевании, протекающем на фоне комплекса неблагоприятных региональных условий. Высокая частота

близкородственных браков создаёт генетические предпосылки для поддержания носительства и относительно частого выявления заболевания у женщин; ограниченная доступность факторной терапии и позднее обращение за помощью определяют преобладание тяжёлых форм и раннюю инвалидизацию; жаркий и сухой климат ассоциирован с сезонным нарастанием частоты осложнений; нутритивная недостаточность и дефицит витамина D усугубляют костно-минеральные нарушения; недостаточная осведомлённость медицинских работников и населения препятствует ранней диагностике и профилактике. Взаимное усиление перечисленных факторов формирует тяжёлый клинический профиль больных с высокой частотой гемартрозов, артропатии, нефропатии, анемии, остеопороза и психоэмоциональных расстройств, наиболее выраженных при гемофилии А.

ВЫВОДЫ

1. В 2024 году в Республике Таджикистан насчитывалось 773 пациента с гемофилией, что соответствовало распространённости 7,5 случая на 100 000 населения. Наиболее высокие показатели приходились на районы РРП, далее следовали Хатлонская и Согдийская области и г. Душанбе, а наиболее низкие показатели наблюдались в ГБАО. В структуре заболевания доминировала гемофилия А со среднетяжёлым и тяжёлым течением. Случаи гемофилии С отсутствовали [1-А, 2-А, 4-А, 5-А, 13-А].

2. У женщин зрелого возраста с гемофилией А и В (n=15) течение заболевания сопровождалось акушерско-гинекологическими осложнениями, хронической анемией и редкими гемартрозами. Приобретённая гемофилия проявлялась снижением активности фактора VIII и геморрагическим синдромом без гемартрозов. Дебют заболевания преимущественно приходился на пожилой возраст и был связан с аутоиммунной, онкологической и хронической соматической патологией. Среди мужчин и женщин приобретённая гемофилия встречалась с сопоставимой частотой [3-А, 11-А, 12-А, 14-А].

3. Региональными особенностями гемофилии А и В являлись высокая доля пациентов из многодетных семей и семей с близкородственными браками, ограниченная доступность медицинской помощи, социальное неблагополучие, дефицит витамина D и преимущественное проживание в сельской местности. В клинической картине преобладали тревожно-депрессивные состояния, гемартрозы, гематомы, спонтанные кровотечения и гемофилическая нефропатия. Желудочно-кишечные, субконъюнктивальные и внутричерепные кровотечения встречались значительно реже [1-А, 2-А, 5-А, 9-А].

4. Поражение суставов при гемофилии имело выраженные возрастные различия. У взрослых пациентов хроническая прогрессирующая гемофилическая артропатия сопровождалась контрактурами, стойкими функциональными нарушениями и выраженными рентгенологическими изменениями. У детей суставной синдром протекал остро и рецидивирующе,

имел преимущественно обратимый характер, не сопровождался формированием контрактур и приводил лишь к минимальным структурным изменениям [6-А, 7-А, 8-А].

5. У взрослых пациентов с тяжёлой гемофилией мультикоморбидный и мультиморбидный статус был выражен сильнее, чем у детей. Метаболические изменения включали снижение уровня холестерина, ЛПНП, индекса массы тела, концентрации глюкозы в крови и минеральной плотности костной ткани. При гемофилии А преобладал остеопороз, а при гемофилии В — остеопения при более редком развитии остеопороза. Нарушения гемостаза проявлялись снижением активности факторов свёртывания и удлинением АЧТВ, сопровождались ухудшением качества жизни и развитием полиорганных осложнений [5-А, 10-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Органам практического здравоохранения Республики Таджикистан целесообразно организовать раннее выявление и учёт больных гемофилией с приоритетным охватом регионов высокой распространённости путём создания единого национального регистра пациентов, внедрить образовательные программы для медицинских работников и населения по ранней диагностике и профилактике заболевания, а с учётом высокой доли близкородственных браков — обеспечить медико-генетическое консультирование семей группы риска.

2. Врачам-гематологам при диспансерном наблюдении пациентов с гемофилией рекомендуется применять комплексную программу мониторинга, включающую ультразвуковое исследование суставов для раннего выявления артропатии, денситометрию, контроль показателей гемостаза, уровня витамина D и электролитов крови с коррекцией их дефицита, а при тяжёлом течении заболевания — оценку функции почек для своевременной диагностики гемофилической нефропатии.

3. В систему комплексного ведения пациентов целесообразно включить скрининг тревожно-депрессивных состояний с психологическим сопровождением, а также повышать настороженность врачей различных специальностей в отношении приобретённой гемофилии при аутоиммунных и злокачественных заболеваниях и клинически манифестных форм заболевания у женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Б. Н. Гемофилия: учебное пособие [Текст] / Б. Н. Абдуллаев; Бухарский государственный медицинский институт. — Бухара. — URL: https://book.bsmi.uz/web/kitoblar/152369822.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

2. Алгоритм профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В у детей первых лет жизни: инструкция по применению. — Минск, 2015. — URL: https://oncology.by/wp-content/uploads/2023/10/instr_2015_1.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

3. Андреев, Ю. Н. Многоликая гемофилия [Текст] / Ю. Н. Андреев. — Москва: Ньюдиамед, 2006. — 232 с.

4. Андреева, Т. А. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб / Т. А. Андреева, П. А. Жарков, Н. И. Зозуля [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67, № 2. — С. 267–280. — DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-267-280.

5. Бабаева, Т. Н. Особенности клинического фенотипа и коморбидность у больных гемофилией в г. Новосибирске и Новосибирской области [Текст] / Т. Н. Бабаева, В. Н. Сибирцева, А. В. Юданов [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2021. — Т. 66, № 3. — С. 374–385. — DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-374-385.

6. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы [Текст] / З. С. Баркаган. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: Медицина, 1988. — 528 с.

7. Бураков, В. В. Оценка эффективности химического синовиортеза и хирургической синовэктомии в лечении гемофилических артропатий: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / Бураков Вячеслав Валерьевич. — Санкт-Петербург, 2009. — 103 с.

8. В Таджикистане зарегистрировано около 800 больных гемофилией / Информационное агентство Asia-Plus. — 2025. — URL: https://www.asiaplustj.info/ru/news/tajikistan/society/20250430/ (дата обращения: 20.07.2025).

9. Войцеховский, В. В. Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А [Текст] / В. В. Войцеховский [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2020. — URL: https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/823 (дата обращения: 20.07.2025).

10. Волкова, Л. И. Заболеваемость и клинико-лабораторная характеристика гемофилии у детей Республики Беларусь: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л. И. Волкова; Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск, 2003.

11. Воробьёв, П. А. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии [Текст] / П. А. Воробьёв, Л. С. Краснова, А. П. Воробьёв [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2018. — № 9–10. — С. 15–34. — DOI: 10.26347/1607-2502201809-10026-034.

12. Всемирный день гемофилии: как диагностика спасает жизни [Текст] / Takeda Kazakhstan. — 2025. — URL: https://qazinform.com/news/world-hemophilia-day-how-diagnosis-saves-lives-e98ab9 (дата обращения: 20.07.2025).

13. Гемофилия дар Тоҷикистон. Пешравӣ ва камбудиҳо // Oila.tj. — URL: https://oila.tj/news/gemofiliya-dar-toikiston-peshrav-va-kambudio (дата обращения: 20.07.2025).

14. Гемофилия: клинические рекомендации [Текст] / Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. — Москва, 2014. — URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gemofiliya_13956/ (дата обращения: 20.07.2025).

15. Гемофилия: клинические рекомендации [Текст] / Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. — Москва, 2018. — 65 с.

16. Гемофилия: клинические рекомендации (ID 127) [Текст] / Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов; одобр. Научно-практическим советом Минздрава

России. — Москва, 2023. — 39 с. — URL: https://base.garant.ru/406868902/ (дата обращения: 20.07.2025).

17. Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения: обзор // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — URL: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1833 (дата обращения: 20.07.2025).

18. Гительзон, Д. Г. Эндоваскулярная эмболизация псевдоопухолей у больных гемофилией [Текст] / Д. Г. Гительзон, А. Г. Файбушевич, А. Э. Васильев [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2018. — DOI: https://doi.org/10.25837/HAT.2018.29.1.009.

19. ГОСТ Р 52600.3–2008. Протокол ведения больных. Гемофилия (наследственный дефицит фактора VIII, наследственный дефицит фактора IX). — Москва: Стандартинформ, 2009. — URL: https://meganorm.ru/Data/594/59414.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

20. Григорьев, К. И. Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике [Текст] / К. И. Григорьев, Т. Г. Плахута, А. Л. Соловьёва, Е. Е. Вартапетова // Врач. — 2022. — Т. 33, № 4. — С. 43–52. — DOI: 10.29296/25877305-2022-04-06.

21. Детская гематология: клинические рекомендации [Текст] / под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 656 с. — ISBN 978-5-9704-3573-3.

22. Диагностика и лечение гемофилии: клиническое руководство [Текст] / Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызский научный центр гематологии; рук. раб. группы К. А. Узакбаев, А. Р. Раимжанов. — Бишкек, 2013. — URL: https://ksmi.kg/images/files/KR_Gemofiliya2013.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

23. Диагностика и лечение гемофилии: национальные клинические рекомендации [Текст] / ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; под ред. Н. И. Зозули, П. В. Свирина [и др.]. — Москва, 2014. — URL: https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/05.nacionalnye-rekomendacii_gemofiliya.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

24. Достижение оптимальной активности фактора свёртывания крови VIII при фармакокинетическом подходе выбора профилактики у пациентов с гемофилией А // Тромбоз, гемостаз и реология. — URL: https://thrj.ru/index.php/thrj/ru/article/view/490 (дата обращения: 20.07.2025).

25. Жапарова, Н. Гемофилия: проблемы и достижения (обзор литературы) [Текст] / Н. Жапарова, Э. Садабаев, А. Нартаева, А. Алишерова, С. Маматов // Евразийский журнал здравоохранения (Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева). — 2025. — Т. 4, № 4.

26. Жарков, П. А. Распространённость редких нарушений свёртывания крови среди детей в Российской Федерации [Текст] / П. А. Жарков, Д. Б. Флоринский, О. В. Алейникова, Г. А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2023. — Т. 22, № 1. — С. 78–83. — DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-78-83.

27. Жарков, П. А. Снижение частоты кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А на фоне терапии эмицизумабом в реальной клинической практике [Текст] / П. А. Жарков [и др.]. — 2022. — URL: https://med.roche.ru/content/dam/hcp-portals/russia/documents/hematology/2022_Zharkov_Bleeding%20rate%20reduction%20in%20children%20with%20hemophilia%20A.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

28. Завадовская, В. Д. Спектр изменений внутрисуставных структур при гемофилической артропатии по данным магнитно-резонансной томографии [Текст] / В. Д. Завадовская, Л. М. Огородова, Т. В. Жогина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 3. — С. 37–43.

29. Зозуля, Н. И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21 [Текст] / Зозуля Надежда Ивановна. — Москва, 2010. — 260 с.

30. Зозуля, Н. И. Нерешённые вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России [Текст] / Н. И. Зозуля, В. М. Чернов, И. С. Тарасова, А. Г. Румянцев // Российский журнал детской

гематологии и онкологии. — 2019. — Т. 6, № 2. — С. 48–53. — DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53.

31. Зозуля, Н. И. Особенности клинического течения и терапии гемофилии В [Текст] / Н. И. Зозуля, Т. А. Андреева, П. А. Жарков, В. В. Вдовин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2024. — Т. 23, № 1. — С. 192–199. — DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-192-199.

32. Зоренко, В. Ю. Клинический случай последовательного эндопротезирования крупных суставов с последующим удалением псевдоопухоли локтевого сустава у пациента с тяжёлой формой гемофилии А [Текст] / В. Ю. Зоренко, Т. Ю. Полянская, Е. Е. Карпов [и др.] // Врач. — 2019. — Т. 30, № 6. — С. 80–84. — DOI: 10.29296/25877305-2019-06-19.

33. Зоренко, В. Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии [Текст] / В. Ю. Зоренко, Т. Ю. Полянская, Е. Е. Карпов [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 70–74. — DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74.

34. Зоренко, В. Ю. Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А [Текст] / В. Ю. Зоренко, Т. Ю. Полянская, Н. В. Садыкова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2019. — DOI: 10.25837/HAT.2019.15.30.005.

35. Зоренко, В. Ю. Тотальное эндопротезирование коленного сустава у женщины с тяжёлой формой гемофилии А / В. Ю. Зоренко [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2023. — URL: https://www.htjournal.ru/jour/article/view/434 (дата обращения: 20.07.2025).

36. Кабаева, Е. Н. Эпидемиология гемофилии и организация медицинской помощи пациентам с гемофилией в Республике Беларусь [Текст] / Е. Н. Кабаева // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2022. — Т. 8, № 1. — С. 72–80. — DOI: 10.34883/PI.2022.8.1.005.

37. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Коагулопатии / Национальное общество детских гематологов и онкологов. — Москва, 2014. —

URL: http://nodgo.org/sites/default/files/16.%20Коагулопатии.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

38. Ледяев, М. Я. Клинические особенности гемофилии на современном этапе [Текст] / М. Я. Ледяев, О. В. Степанова, Н. В. Шахова, Н. А. Мерзлякова, Е. Б. Скопенок // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2020. — URL: https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1265 (дата обращения: 20.07.2025).

39. Лившиц, М. И. Внутричерепные кровоизлияния у детей с гемофилией [Текст] / М. И. Лившиц, В. Е. Попов, П. В. Свирин [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2015. — Т. 1, № 1 (2). — С. 49–53. — DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-49-53.

40. Люсов, В. А. Гемофилия: современный взгляд на старую болезнь [Текст] / В. А. Люсов, В. Н. Соболева, Е. О. Таратухин [и др.] // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2008. — № 1. — С. 11–17.

41. Мухторзода, А. Н. Распространённость, факторы риска, основные клинические проявления и ведущие осложнения гемофилии на современном этапе [Текст] / А. Н. Мухторзода, Хакими Мухаммад ага // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. — 2024. — Т. XIV, № 2 (50). — С. 95–101.

42. Мухторзода, А. Н. Региональные особенности и факторы риска развития осложнений гемофилии в Республике Таджикистан [Текст] / А. Н. Мухторзода, Н. И. Мустафакулова, Хакими Мухаммад ага // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. — 2024. — Т. XIV, № 2 (50). — С. 70-78.

43. Наследственный дефицит факторов VIII или IX (Гемофилия): клинический протокол диагностики и лечения [Текст] / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. — Астана. — URL: https://diseases.medelement.com/ (дата обращения: 20.07.2025).

44. Нефакторная терапия при ингибиторной форме гемофилии: обзор // Лекарственный вестник. — 2022. — № 2. — URL:

https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1657631231-drugs-bulletin-2022-2-4169.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

45. О числе больных гемофилией и организации помощи в Республике Таджикистан [Текст] / Национальное информационное агентство Таджикистана «Ховар». — URL: https://khovar.tj/rus/ (дата обращения: 20.07.2025).

46. Об утверждении клинических протоколов [оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией А и В]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.07.2022 № 80. — Минск, 2022. — URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/postanovlenie_MZ_2022_80.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

47. Обзор ключевых положений из клинических рекомендаций «Гемофилия»: научно-практический материал / АО «Рош-Москва». — 2025. — URL: https://med.roche.ru/wp-content/uploads/2025/09/obzor_klinicheskih_rekomendacij.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

48. Оспанова, М. Д. Современные аспекты изучения гемофилии А [Текст] / М. Д. Оспанова, Э. А. Зайлер, Д. К. Куртанова [и др.] // Молодой учёный. — 2019. — № 6 (244).

49. Пашкова, Е. А. Хирургическое лечение гемофилической артропатии подтаранного сустава у больного тяжёлой формой гемофилии В [Текст] / Е. А. Пашкова, Е. П. Сорокин, А. Р. Касимова // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67, № 1. — С. 131–138. — DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-131-138.

50. Перспективы использования пролонгированных препаратов фактора свёртывания крови IX при гемофилии В // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — URL: https://journal.nodgo.org/jour/article/view/668 (дата обращения: 20.07.2025).

51. Петровский, Д. Ю. Применение транексамовой кислоты у пациентов с гемофилией А при эндопротезировании коленного сустава [Текст] / Д. Ю.

Петровский, В. Ю. Зоренко, Т. Ю. Полянская [и др.] // Врач. — 2020. — Т. 31, № 7. — С. 77–81. — DOI: 10.29296/25877305-2020-07-15.

52. Протокол ведения больных «Гемофилия» [Текст] / А. И. Воробьёв, О. П. Плющ, З. С. Баркаган [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2006. — № 3. — С. 18–74.

53. Протокол ведения больных. Гемофилия: утв. заместителем Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации 30 декабря 2005 г. — Москва, 2005. — URL: https://base.garant.ru/4182740/ (дата обращения: 20.07.2025).

54. Раимжанов, А. Р. О числе больных гемофилией в Кыргызской Республике [Текст] / А. Р. Раимжанов // Super.kg. — URL: https://www.super.kg/article/show/3943 (дата обращения: 20.07.2025).

55. Резолюция Совета экспертов по хирургической помощи пациентам с гемофилией А, получающим эмицизумаб // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2024. — № 3-2. — URL: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2024/3-2/1002312072024032021 (дата обращения: 20.07.2025).

56. Резолюция Экспертного совещания по вопросу применения препарата валоктокоген роксапарвовек у пациентов с гемофилией А // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2024. — Т. 103, № 1. — С. 196–197. — DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-196-197.

57. Румянцев, А. Г. Гемофилия в практике врачей различных специальностей: руководство [Текст] / А. Г. Румянцев, С. А. Румянцев, В. М. Чернов. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 136 с. — URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Dept_oncology/UP_Gemofiliya.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

58. Румянцев, А. Г. Детская гематология в России: достижения и перспективы развития [Текст] / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Самочатова, В. М. Чернов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 9–14.

59. Румянцев, А. Г. Программа обеспечения высокозатратных нозологий расширяет возможности лечения гемофилии [Текст] / А. Г. Румянцев // Российская газета. — 2021. — 30 июня. — URL: https://rg.ru/2021/06/30/programma-obespecheniia-vysokozatratnyh-nozologij-rasshiriaet-vozmozhnosti-lecheniia-gemofilii.html (дата обращения: 20.07.2025).

60. Свирин, П. В. Индукция иммунной толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А [Текст] / П. В. Свирин, В. В. Вдовин, Е. Э. Шиллер, В. Ю. Петров, Л. Е. Ларина // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. — URL: https://umedp.ru/articles/induktsiya_immunnoy_tolerantnosti_u_detey_s_ingibitornoy_formoy_gemofilii_a.html (дата обращения: 20.07.2025).

61. Солодовникова, И. С. Оценка корреляционной зависимости клинических и лучевых методов исследования у пациентов с гемофилической артропатией [Текст] / И. С. Солодовникова, В. Д. Завадовская, М. А. Зоркальцев // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 89–101. — DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-89-101.

62. Солодовникова, И. С. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике гемофилической артропатии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 [Текст] / Солодовникова Ирина Сергеевна; Сибирский государственный медицинский университет. — Томск, 2020. — 168 с.

63. Суренков, А. А. Клинико-лабораторная характеристика и алгоритм диагностики приобретённой гемофилии А: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.28 [Текст] / Суренков Андрей Александрович; ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. — Москва, 2023.

64. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии / Национальное общество детских гематологов и онкологов. — Москва, 2014. — URL: https://zdrav.nso.ru/sites/zdrav.nso.ru/wodby_files/files/document/2015/10/documents/feder_rekomendatcii_gemofilii.pdf (дата обращения: 20.07.2025).

65. Флоринский, Д. Б. Современные подходы к лечению гемофилии [Текст] / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 131–138. — DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138.

66. Шиллер, Е. Э. Обзор 1-го дня II Научно-практической конференции «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии». Лечение и диагностика пациентов с орфанными заболеваниями / Е. Э. Шиллер // Онкогематология. — 2023. — Т. 18, № 4. — С. 16–24. — DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-16-24.

67. Эксперт НМИЦ гематологии Минздрава России о современных возможностях лечения гемофилии: официальное сообщение / Минздрав России. — 2022. — 17 апреля. — URL: https://minzdrav.gov.ru/news/2022/04/17/18588-ekspert-nmits-gematologii-minzdrava-rossii-o-sovremennyh-vozmozhnostyah-lecheniya-gemofilii (дата обращения: 20.07.2025).

68. Abood, G. M. Prevalence of Hemophilia and Clinicodemographic Characteristics of Hemophilic Patients Aged ≤ 18 Years in Thi-Qar, Iraq [Text] / G. M. Abood, R. K. Dehiol, H. M. Mones // Global Pediatric Health. — 2024. — Vol. 11. — DOI: 10.1177/2333794X241280119.

69. Antonarakis, S. E. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A [Text] / S. E. Antonarakis, H. H. Kazazian, E. G. Tuddenham // Human Mutation. — 1995. — Vol. 5, № 1. — P. 1–22. — DOI: 10.1002/humu.1380050102.

70. Astermark, J. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development [Text] / J. Astermark, E. Berntorp, G. C. White [et al.] // Haemophilia. — 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 267–272. — PMID: 11380630.

71. Bátorová, A. Expert opinion on current and future prophylaxis therapies aimed at improving protection for people with hemophilia A [Text] / A. Bátorová, N. Zozulya, M. Timofeeva [et al.] // Journal of Medicine and Life. — 2022. — Vol. 15, № 4. — P. 570–578. — DOI: 10.25122/jml-2022-0103.

72. Berntorp, E. Modern haemophilia care [Text] / E. Berntorp, A. D. Shapiro // The Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9824. — P. 1447–1456. — DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2.

73. Biggs, R. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia [Text] / R. Biggs, A. S. Douglas, R. G. Macfarlane [et al.] // British Medical Journal. — 1952. — Vol. 2, № 4799. — P. 1378–1382. — DOI: 10.1136/bmj.2.4799.1378.

74. Bittles, A. H. Consanguinity and its relevance to clinical genetics [Text] / A. H. Bittles // Clinical Genetics. — 2001. — Vol. 60, № 2. — P. 89–98. — DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600201.x.

75. Bittles, A. H. Consanguinity in Context [Text] / A. H. Bittles. — Cambridge: Cambridge University Press, 2012. — 302 p. — (Cambridge Studies in Biological and Evolutionary Anthropology). — ISBN 978-0-521-78186-2.

76. Blanchette, V. S. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH [Text] / V. S. Blanchette, N. S. Key, L. R. Ljung [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 1935–1939. — DOI: 10.1111/jth.12672.

77. Boboev, K. T. Population and molecular-genetic aspects of hemophilia A and B in Uzbekistan [Text] / K. T. Boboev // Tsitologiia i Genetika. — 2008. — Vol. 42, № 2. — P. 51–54. — PMID: 18630121.

78. Bowyer, A. E. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments [Text] / A. E. Bowyer, R. C. Gosselin // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 2022. — Vol. 48, № 6. — P. 609–620. — DOI: 10.1055/s-0042-1758870.

79. Bowyer, A. E. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A [Text] / A. E. Bowyer, J. J. Van Veen, A. C. Goodeve, S. Kitchen, M. Makris // Haematologica. — 2013. — Vol. 98, № 12. — P. 1980–1987. — DOI: 10.3324/haematol.2013.088088.

80. Callaghan, M. U. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies [Text] /

M. U. Callaghan, C. Negrier, I. Paz-Priel [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 137, № 16. — P. 2231–2242. — DOI: 10.1182/blood.2020009217.

81. Coffin, D. The World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry: insights from the first 10,000 patients [Text] / D. Coffin, E. Gouider, B. Konkle [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — Vol. 7, № 8. — Art. 102264. — DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102264.

82. Coppens, M. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data [Text] / M. Coppens, S. W. Pipe, W. Miesbach [et al.] // The Lancet Haematology. — 2024. — Vol. 11, № 4. — P. e265–e275. — DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00006-1.

83. Debela, M. B. The prevalence of Hemophilia A in males in Africa: evidence from a systematic review and meta-analysis [Text] / M. B. Debela, K. Bekele, D. Zenbaba // BMC Public Health. — 2024. — Vol. 24. — Art. 2582. — DOI: 10.1186/s12889-024-20165-w.

84. DiMichele, D. M. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations [Text] / D. M. DiMichele, C. R. M. Hay [et al.] // Haemophilia. — 2007. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 1–22. — DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01497.x.

85. ElAshry, R. Epidemiology of Hemophilia and Other Coagulation Disorders in Mansoura, Egypt: Retrospective Analysis [Text] / R. ElAshry, M. El Sayed Zaki // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. — 2010. — Vol. 2, № 3. — Art. e2010025. — DOI: 10.4084/MJHID.2010.025.

86. Feldman, B. M. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score [Text] / B. M. Feldman, S. M. Funk, M. L. Bergeron [et al.] // Arthritis Care & Research. — 2011. — Vol. 63, № 2. — P. 223–230. — DOI: 10.1002/acr.20353.

87. Fischer, K. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A [Text] / K.

Fischer, B. A. Van Hout, J. G. Van Der Bom [et al.] // Haematologica. — 2011. — Vol. 96, № 5. — P. 738–745. — DOI: 10.3324/haematol.2010.029868.

88. Fischer, K. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s [Text] / K. Fischer, K. Steen Carlsson, P. Petrini [et al.] // Blood. — 2013. — Vol. 122, № 7. — P. 1129–1136. — DOI: 10.1182/blood-2012-12-470898.

89. Fischer, K. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia [Text] / K. Fischer, J. G. Van Der Bom, E. P. Mauser-Bunschoten [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 99, № 7. — P. 2337–2341. — DOI: 10.1182/blood.V99.7.2337.

90. Franchini, M. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia [Text] / M. Franchini, P. M. Mannucci // British Journal of Haematology. — 2010. — Vol. 148, № 4. — P. 522–533. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08005.x.

91. Giannelli, F. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions — eighth edition [Text] / F. Giannelli, P. M. Green, S. S. Sommer [et al.] // Nucleic Acids Research. — 1998. — Vol. 26, № 1. — P. 265–268. — DOI: 10.1093/nar/26.1.265.

92. Gouw, S. C. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis [Text] / S. C. Gouw, H. M. Van Den Berg, J. Oldenburg [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 12. — P. 2922–2934. — DOI: 10.1182/blood-2011-09-379453.

93. Gouw, S. C. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A (RODIN/PedNet) [Text] / S. C. Gouw, J. G. Van Der Bom, R. Ljung [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2013. — Vol. 368, № 3. — P. 231–239. — DOI: 10.1056/NEJMoa1208024.

94. Gouw, S. C. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A [Text] / S. C. Gouw, H. M. Van Den Berg, K. Fischer [et al.] // Blood. — 2013. — Vol. 121, № 20. — P. 4046–4055. — DOI: 10.1182/blood-2012-09-457036.

95. Gupta, N. HAEMOcare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing Countries [Text] / N. Gupta, A. Benbouzid, M. Belhani [et al.] // TH Open. — 2019. — Vol. 3, № 2. — P. e190–e199. — DOI: 10.1055/s-0039-1688414.

96. Hassan, S. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018 [Text] / S. Hassan, R. C. Monahan, E. P. Mauser-Bunschoten [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2020. — Vol. 19, № 3. — P. 645–653. — DOI: 10.1111/jth.15182.

97. Ingram, G. I. C. The history of haemophilia [Text] / G. I. C. Ingram // Journal of Clinical Pathology. — 1976. — Vol. 29, № 6. — P. 469–479. — DOI: 10.1136/jcp.29.6.469.

98. Iorio, A. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries [Text] / A. Iorio, J. S. Stonebraker, H. Chambost [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 2019. — Vol. 171, № 8. — P. 540–546. — DOI: 10.7326/M19-1208.

99. Iorio, A. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review [Text] / A. Iorio, S. Halimeh, S. Holzhauer [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 8, № 6. — P. 1256–1265. — DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.

100. Kar, A. Epidemiology & social costs of haemophilia in India [Text] / A. Kar, S. Phadnis, S. Dharmarajan, J. Nakade // Indian Journal of Medical Research. — 2014. — Vol. 140, № 1. — P. 19–31.

101. Kazakhstan hemophilia care: a study in Frontiers in Medicine // Frontiers in Medicine. — 2025. — Vol. 12. — Art. 1618464. — DOI: 10.3389/fmed.2025.1618464.

102. Kempton, C. L. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor [Text] / C. L. Kempton, G. C. White 2nd // Blood. — 2009. — Vol. 113, № 1. — P. 11–17. — DOI: 10.1182/blood-2008-06-160432.

103. Kitchen, S. Both one-stage and chromogenic factor VIII assays are required for the complete phenotypic characterization of hemophilia A [Text] / S. Kitchen, A. E. Bowyer, M. Makris // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — DOI: 10.1016/j.jtha.2022.12.013.

104. Knobe, K. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management [Text] / K. Knobe, E. Berntorp // Journal of Comorbidity. — 2011. — Vol. 1. — P. 51–59. — DOI: 10.15256/joc.2011.1.2.

105. Konkle, B. A. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project [Text] / B. A. Konkle, J. M. Johnsen, M. Wheeler [et al.] // Blood Advances. — 2017. — Vol. 1, № 25. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002923.

106. Kultanova, E. Development and Psychometric Validation of a Questionnaire for Assessing Organizational Mechanisms of Medical Care Delivery for Patients with Hemophilia [Text] / E. Kultanova, Z. Dushimova, Y. Ibrayeva [et al.] // Astana Medical Journal. — 2026. — Vol. 126, № 1. — Art. amj004. — DOI: 10.54500/2790-1203-2026-1-126-amj004.

107. Lakich, D. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A [Text] / D. Lakich, H. H. Kazazian Jr., S. E. Antonarakis, J. Gitschier // Nature Genetics. — 1993. — Vol. 5, № 3. — P. 236–241. — DOI: 10.1038/ng1193-236.

108. Lee, C. A. Inhibitor development in hemophiliacs: the roles of genetic versus environmental factors [Text] / C. A. Lee, D. Lillicrap, J. Astermark // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 2006. — Vol. 32, Suppl. 2. — P. 10–14. — DOI: 10.1055/s-2006-946909.

109. Ljung, R. C. R. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B / R. C. R. Ljung // British Journal of Haematology. — 2008. — Vol. 140, № 4. — P. 378–384. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x.

110. Mahlangu, J. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors [Text] / J. Mahlangu, J. Oldenburg, I. Paz-Priel [et al.] // The

New England Journal of Medicine. — 2018. — Vol. 379, № 9. — P. 811–822. — DOI: 10.1056/NEJMoa1803550.

111. Manco-Johnson, M. J. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia [Text] / M. J. Manco-Johnson, T. C. Abshire, A. D. Shapiro [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 357, № 6. — P. 535–544. — DOI: 10.1056/NEJMoa067659.

112. Mannucci, P. M. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia [Text] / P. M. Mannucci, R. E. G. Schutgens, E. Santagostino, E. P. Mauser-Bunschoten // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 26. — P. 5256–5263. — DOI: 10.1182/blood-2009-07-215665.

113. Miesbach, W. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A [Text] / W. Miesbach, S. Alesci, C. Geisen, J. Oldenburg // Haemophilia. — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 246–251. — DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x.

114. Mothashin, M. Regional variations and trends in hemophilia prevalence: A global analysis with future projection [Text] / M. Mothashin, M. G. Hossain, S. C. Barmon [et al.] // PLOS Global Public Health. — 2026. — Vol. 6, № 3. — Art. e0006098. — DOI: 10.1371/journal.pgph.0006098.

115. Ndoumba-Mintya, A. Optimizing Haemophilia Care in Resource-Limited Countries: Current Challenges and Future Prospects [Text] / A. Ndoumba-Mintya, Y. L. Diallo, T. C. Tayou, D. N. Mbanya // Journal of Blood Medicine. — 2023. — Vol. 14. — P. 141–146. — DOI: 10.2147/JBM.S291536.

116. New level of support begins in Tajikistan with Cornerstone Initiative and Twinning [Text] / World Federation of Hemophilia. — 2023. — URL: https://wfh.org/article/new-level-of-support-begins-in-tajikistan-with-cornerstone-initiative-and-twinning/ (дата обращения: 20.07.2025).

117. Oldenburg, J. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors [Text] / J. Oldenburg, J. N. Mahlangu, B. Kim [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2017. — Vol. 377, № 9. — P. 809–818. — DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.

118. Otto, J. C. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families [Text] / J. C. Otto // The Medical Repository. — 1803. — Vol. 6, № 1. — P. 1–4.

119. Ozelo, M. C. Health-related quality of life following valoctocogene roxaparvovec gene therapy for severe hemophilia A in the phase 3 trial GENEr8-1 [Text] / M. C. Ozelo, B. O'Mahony, S. W. Pipe [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — Vol. 21, № 12. — P. 3450–3462. — DOI: 10.1016/j.jtha.2023.08.032.

120. Ozelo, M. C. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A [Text] / M. C. Ozelo, J. Mahlangu, K. J. Pasi [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2022. — Vol. 386, № 11. — P. 1013–1025. — DOI: 10.1056/NEJMoa2113708.

121. Patek, A. J. Hemophilia. II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood [Text] / A. J. Patek, F. H. L. Taylor // Journal of Clinical Investigation. — 1937. — Vol. 16, № 1. — P. 113–124. — DOI: 10.1172/JCI100829.

122. Pavlova, A. Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice [Text] / A. Pavlova, B. Pezeshkpoor, J. Oldenburg // Hämostaseologie. — 2022. — Vol. 42, № 6. — P. 390–399. — DOI: 10.1055/a-1945-9429.

123. Peyvandi, F. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A (SIPPET) [Text] / F. Peyvandi, P. M. Mannucci, I. Garagiola [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 374, № 21. — P. 2054–2064. — DOI: 10.1056/NEJMoa1516437.

124. Peyvandi, F. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications / F. Peyvandi, I. Garagiola, G. Young // The Lancet. — 2016. — Vol. 388, № 10040. — P. 187–197. — DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.

125. Pipe, S. W. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B [Text] / S. W. Pipe, F. W. G. Leebeek, M. Recht [et al.] // The New

England Journal of Medicine. — 2023. — Vol. 388, № 8. — P. 706–718. — DOI: 10.1056/NEJMoa2211644.

126. Plug, I. Bleeding in carriers of hemophilia [Text] / I. Plug, E. P. Mauser-Bunschoten, A. H. J. T. Bröcker-Vriends [et al.] // Blood. — 2006. — Vol. 108, № 1. — P. 52–56. — DOI: 10.1182/blood-2005-09-3879.

127. Plug, I. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study [Text] / I. Plug, J. G. Van Der Bom, M. Peters [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 4, № 3. — P. 510–516. — DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01808.x.

128. Qu, Y. The prevalence of hemophilia in mainland China: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Qu, X. Nie, Z. Yang [et al.] // Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. — 2014. — Vol. 45, № 2. — P. 455–466. — PMID: 24968688.

129. Rodríguez-Merchán, E. C. Hemophilic pseudotumors: diagnosis and management [Text] / E. C. Rodríguez-Merchán // Archives of Bone and Joint Surgery. — 2020. — Vol. 8, № 2. — P. 121–130. — DOI: 10.22038/abjs.2019.40547.2090.

130. Rodríguez-Merchán, E. C. Orthopedic disorders of the knee in hemophilia: A current concept review [Text] / E. C. Rodríguez-Merchán, L. A. Valentino // World Journal of Orthopedics. — 2016. — Vol. 7, № 6. — P. 370–375. — DOI: 10.5312/wjo.v7.i6.370.

131. Rodríguez-Merchán, E. C. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis [Text] / E. C. Rodríguez-Merchán // Clinical Orthopaedics and Related Research. — 1997. — № 343. — P. 6–11. — PMID: 9345198.

132. Ruziyev, Z. M. Hemophilia and other coagulopathies: challenges of early diagnosis and therapeutic monitoring [Text] / Z. M. Ruziyev // Central Asian Journal of Medicine. — 2025. — № 8. — URL: https://journals.tnmu.uz/cajm/article/view/3615 (дата обращения: 20.07.2025).

133. Schieve, L. A. Evaluation of CDC's Hemophilia Surveillance Program — Universal Data Collection (1998–2011) and Community Counts (2011–2019), United States [Text] / L. A. Schieve, V. R. Byams, B. Dupervil [et al.] // MMWR Surveillance Summaries. — 2020. — Vol. 69, № SS-5. — P. 1–18. — DOI: 10.15585/mmwr.ss6905a1.

134. Simpson, M. L. Management of joint bleeding in hemophilia [Text] / M. L. Simpson, L. A. Valentino // Expert Review of Hematology. — 2012. — Vol. 5, № 5. — P. 381–393. — DOI: 10.1586/ehm.12.27.

135. Song, X. An overview of patients with haemophilia A in China: Epidemiology, disease severity and treatment strategies [Text] / X. Song, J. Zhong, F. Xue [et al.] // Haemophilia. — 2020. — Vol. 27, № 1. — P. e51–e59. — PMID: 33245829.

136. Soucie, J. M. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care [Text] / J. M. Soucie, R. Nuss, B. Evatt [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 96, № 2. — P. 437–442. — PMID: 10887103.

137. Soucie, J. M. Occurrence of hemophilia in the United States [Text] / J. M. Soucie, B. Evatt, D. Jackson // American Journal of Hematology. — 1998. — Vol. 59, № 4. — P. 288–294. — DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199812)59:4<288::aid-ajh4>3.0.co;2-i.

138. Srivastava, A. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [Text] / A. Srivastava, E. Santagostino, A. Dougall [et al.] // Haemophilia. — 2020. — Vol. 26, Suppl. 6. — P. 1–158. — DOI: 10.1111/hae.14046.

139. Steen Carlsson, K. High use of pain, depression, and anxiety drugs in hemophilia: more than 3000 people with hemophilia in an 11-year Nordic registry study [Text] / K. Steen Carlsson, B. Winding, J. Astermark [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — Vol. 7, № 1. — Art. 100061. — DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100061.

140. Stonebraker, J. S. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world [Text] / J. S. Stonebraker, P. H. B. Bolton-Maggs, J. M.

Soucie, I. Walker, M. Brooker // Haemophilia. — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 20–32. — DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.

141. Stonebraker, J. S. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999–2018 [Text] / J. S. Stonebraker, P. H. B. Bolton-Maggs, M. Brooker [et al.] // Haemophilia. — 2020. — Vol. 26, № 4. — P. 591–600. — DOI: 10.1111/hae.14012.

142. Valentino, L. A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy [Text] / L. A. Valentino // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 8, № 9. — P. 1895–1902. — DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x.

143. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2022. — Montréal: World Federation of Hemophilia, 2023. — 68 p.

144. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2023. — Montréal: WFH, 2024. — 68 p.

145. Young, G. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A and inhibitors (HAVEN 2) [Text] / G. Young, R. Liesner, T. Chang [et al.] // Blood. — 2019. — Vol. 134, № 24. — P. 2127–2138. — DOI: 10.1182/blood.2019001869.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Мухторзода А.Н. Региональные особенности и факторы риска развития осложнений гемофилии в Республике Таджикистан [Текст] / А.Н. Мухторзода, Н.И. Мустафакулова, Хакими Мухаммад ага //Медицинский Вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. - № 2. – С. 70-78.

[2-А]. Мухторзода А.Н. Распространённость, факторы риска, основные клинические проявления и ведущие осложнения гемофилии на современном этапе [Текст] /А.Н. Мухторзода, Хакими Мухаммад ага //Медицинский Вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. -№ 2.– С. 126-133.

[3-А]. Мухторзода А.Н. Региональная специфика гемофилии у женщин в Таджикистане: клинико-гематологические и психовегетативные аспекты [Текст] / А.Н. Мухторзода, Н.И. Мустафакулова, Хакими Мухаммад ага //Медицинский Вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2025. -№4. – С. 32-39.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[4-А]. Асрори Мухтор. Распространённость гемофилии в регионах Таджикистана [Текст] /Асрори Мухтор, Н.С. Мирзокаримова //Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». Душанбе. - 2022. - С. 25.

[5-А]. Асрори Мухтор. Распространённость, факторы риска и структура осложнений гемофилии в Республике Таджикистан [Текст] /Асрори Мухтор, Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова //Материалы юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием.-Душанбе. - 2022. Том №1. - С. 169-170.

[6-М]. Асрори Мухтор. Беморони гирифтори гемофилия ва сиркумсизия [Текст] //Асрори Мухтор, Давлатов С. Т., Атоев И. Т., Рахматов М. К. // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ИПО в СЗ РТ». «Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения». Душанбе. – 2022. -С.53

[7-А]. Асрори Мухтор. Вопросы гемофилии в Республике Таджикистан [Текст] //Асрори Мухтор, Рахимов Б. Р., Меликова Н. А., Бердиев Г // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ИПО в СЗ РТ». Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения. Душанбе. – 2022. С.13

[8-А]. Асрори Мухтор. Частота и особенности течения осложнений гемофилии [Текст] //Асрори Мухтор, Н.И. Мустафакулова, Хакими Мухаммад Ага //Материалы научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (71-я годичная) «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. Душанбе. – 2023. С. 415 - 416.

[9-А]. Асрори Мухтор. Клинико-гематологические и рентгенологические особенности гемофилической артропатии [Текст] / Асрори Мухтор, Н.С. Мирзокаримова, Г.Н. Камолова //Материалы XIX научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. Душанбе. -2023. – С.242.

[10-А]. Асрори Мухтор. Особенности течения гемофилической артропатии на фоне мультиморбидной патологии [Текст] /Асрори Мухтор, Н.С. Мирзокаримова, Хакими Мухаммад Ага //Материалы XIX научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Молодёжь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. - 2024. – С.242.

[11-А]. Структура осложнений гемофилии в условиях жаркого климата Республики Таджикистан [Текст] /Асрори Мухтор, С.С. Мустафакулов, Хакими Мухаммад Ага //Материалы XIX научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Молодёжь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. - 2024. –С.242.

[12-А]. Мухторзода А.Н. Особенности течения гемофилической нефропатии [Текст] /А.Н. Мухторзода Н.И., Мустафакулова, Хакими Мухаммад Ага //Материалы годичной (72-й) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвящённой 85-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Душанбе. – 2024. – Том 1. – С. 306.

[13-А]. Мухторзода А.Н. Особенности течения гемофилии у женщин в Республике Таджикистан (случай из клиники) [Текст] /А.Н. Мухторзода, Н.И. Мустафакулова Хакими Мухаммад Ага //Материалы годичной (72-й) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвящённой 85-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Душанбе. – 2024. – Том 1. – С. 306.

[14-А]. Мухторзода Асрор Намак. Клинический случай женской гемофилии [Текст] / Мухторзода А.Н., Мустафакулова Н.И., Хакими Мухаммад Ага //Материалы (73-й) научно практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и образование для здоровья нации» с международным участием. Душанбе. - 2025. Том №1. – С 342.

[15-А]. Мухторзода Асрор Намак. Анализ распространённости, факторов риска и региональных особенностей, обусловливающих различные формы гемофилии в Республике Таджикистан [Текст] /Мухторзода Асрори Намак, Мустафакулова Н.И., Хакими Мухаммад Ага // Материалы (73-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и образование для здоровья нации» с международным участием. Душанбе. - 2025. Том №1 – С. 341-342.

[16-А]. Мухторзода Асрор Намак. Клиническое наблюдение пациента с гемофилией, ассоциированной ренокардиальными и психовегетативными расстройствами [Текст] /Мухторзода Асрори Намак, Мустафакулова Н.И., Хакими Мухаммад Ага // Материалы (73-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и образование для здоровья нации» с международным участием. Душанбе. - 2025. Том №1 – С. 403.

[17-А]. Мухторзода Асрор Намак. Приобретённая гемофилия: клинический случай, диагностические сложности и тактика ведения пациента [Текст] / Мухторзода Асрори Намак, Н.И. Мустафакулова, Хакими Мухаммад Ага //XXXI научно-практическая конференции ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» с международным участием на тему: Единство науки и образования как инструмент повышения оказания медицинской помощи. Душанбе. – 2025. – С. 311.