

DOI: 10.33741/0435-1991.42.01

ВПЛИВ СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРА VIII У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕМОФІЛІЄЮ А НА ТЛІ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ

Авер'янов Є. В., Лановенко І. І., Семеняка В. І.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна

Резюме

Вступ. Гемартрози є частим клінічним проявом у пацієнтів із гемофілією А (ГА). Крім того, перебіг ГА може супроводжуватися супутніми захворюваннями. Найефективнішим способом лікування гемофілії є замісна гемостатична терапія препаратами факторів зсідання крові VIII (ФVIII). Але зміни деяких показників фармакокінетики цих препаратів на тлі найбільш частих супутніх захворювань залишаються маловивченими.

Метою даної роботи було дослідити зміни активності екзогенного ФVIII у пацієнтів з ГА на тлі найбільш поширених серед осіб з гемофілією супутніх захворювань з урахуванням тяжкості суглобового синдрому за показниками суглобового індексу (СІ).

Матеріали і методи. Досліджено кров 127 хворих на ГА, яких було розподілено на три категорії – пацієнти із вірусними гепатитами В або С, сечокам'яною хворобою та стенокардією. Всім хворим для дослідження параметрів фармакокінетики було одноразово застосовано ФVIII (50 МО/кг) (розрахункова максимальна активність ФVIII – 100 МО/дл). Активність (А) ФVIII визначали одностадійним методом. Функціональний стан суглобів визначали за шкалою оцінки стану суглобів JHHS (Nemophilis Joint Health Scores) з наступним розрахунком СІ.

Результати. Виснаження резервів ФVIII власного синтезу відбувається більш виражено у пацієнтів з ГА та хронічними гепатитами, а також в групах з високими значеннями СІ. Ці зміни можна компенсувати регулярною профілактикою. При стенокардії максимальна активність екзогенного ФVIII має вищі значення порівняно із пацієнтами інших категорій. Це свідчить про активацію реакцій гемостазу за рахунок власних резервів організму. На показники СІ впливають артроз, артрит, хронічний синовіт. Останній має найзначніший внесок. Запальні реакції здатні стимулювати систему гемостазу. Значна активація гемокоагуляції обмежена вродженим дефіцитом Ф VIII при ГА. Внаслідок запалення може відбуватися надмірне споживання ФVIII власного синтезу, що прискорює руйнування суглобів при ГА.

Висновки. У хворих на гемофілію А з легким перебігом артропатії хронічний вірусний гепатит В та С може зменшувати рівень максимальної активності фактора VIII після його екзогенного введення порівняно із розрахунковим

значенням, а також з параметром максимальної активності пацієнтів з іншими досліджуваними супутніми захворюваннями. За наявності у хворих стабільної стенокардії I та II функціональних типів на тлі ішемічної хвороби серця, підвищення активності екзогенного фактора VIII відбувається більш виражено, ніж у пацієнтів інших категорій та порівняно із розрахунковими значеннями. Зменшення активності фактора VIII до нижньої межі значень, характерних для легкої форми гемофілії, є більш сповільненим і становить понад 48 годин. Збільшення тяжкості суглобового синдрому у хворих на гемофілію А не призводять до зменшення активності фактора зсідання крові VIII внаслідок його споживання на тлі вродженого дефіциту за умови повноцінної профілактики.

Ключові слова: гемофілія А, суглобовий синдром, супутні захворювання, фармакокінетика фактора VIII.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

INFLUENCE OF COMBINATING DISEASES ON FACTOR VIII ACTIVITY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AGAINST VARIOUS SEVERITY OF THE JOINT SYNDROME

Averyanov E. V., Lanovenko I. I., Semenaka V. I.

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Hemarthrosis is a frequent clinical manifestation in patients with hemophilia A (HA). In addition, the course of GA may be accompanied by concomitant diseases. The most effective way to treat hemophilia is replacement hemostatic therapy with coagulation factor VIII (FVIII) drugs. But changes in some parameters of the pharmacokinetics of these drugs against the background of the most common concomitant diseases remain poorly studied.

The aim of this work was to investigate changes in the activity of exogenous FVIII in patients with HA against the background of the most common comorbidities in the population of individuals with hemophilia, taking into account the severity of the joint syndrome according to the joint index (SI).

Materials and methods. The material of the study is the blood of 127 patients with GA, who were divided into three categories – patients with viral hepatitis B and C, urolithiasis, and angina pectoris. FVIII (50 IU/kg) was administered once to all patients for the study of pharmacokinetic parameters (estimated maximum activity of FVIII is 100 IU/dL). FVIII activity (A) was determined by a one-step method. The functional state of the joints was determined using the HJHS joint health score (Hemophilia Joint Health Scores) scale, followed by the calculation of the joint index (SI).

Results. Depletion of FVIII reserves of own synthesis is more pronounced in patients with GA and chronic hepatitis, as well as in groups with high SI values. These changes

can be compensated by regular prevention. In angina pectoris, the maximum activity of exogenous FVIII has higher values compared to patients of other categories. This indicates the activation of hemostasis reactions at the expense of the body's own reserves. Arthrosis, arthritis, and chronic synovitis affect CI indicators. The latter has the most significant contribution. Inflammatory reactions can stimulate the hemostasis system. Significant activation of hemocoagulation is limited by congenital deficiency of F VIII in GA. As a result of inflammation, excessive consumption of self-synthesized FVIII can occur, which accelerates the destruction of joints in GA.

Conclusions. *In patients with hemophilia A with a mild course of arthropathy chronic viral hepatitis B or C can reduce the level of maximal activity of factor VIII after its exogenous administration in comparison with the calculated value, as well as with the parameter of maximal activity of patients with other investigated concomitant diseases. In patients with stable angina pectoris of the I and II functional types on the background of coronary heart disease, the increase in the activity of exogenous factor VIII occurs more pronounced than in patients of other categories and compared to the calculated values. The reduction of the activity of factor VIII to the lower limit of values characteristic of a mild form of hemophilia is more delayed and is more than 48 hours. An increase in the severity of the joint syndrome in patients with hemophilia A does not lead to a decrease in the activity of blood coagulation factor VIII as a result of its consumption against the background of a congenital deficiency under the condition of full prevention.*

Keywords: *hemophilia A, joint syndrome, concomitant diseases, pharmacokinetics of factor VIII.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Гемартрози є найбільш типовим та частим клінічним проявом гемофілії А (ГА). Рецидивуючі гемартрози призводять до формування гемофілічної артропатії (ГАП), яка на останній стадії свого розвитку проявляється майже тотальною руйнацією ураженого суглоба та втратою ним функції. З метою оптимізації лікування та прийняття обґрунтованих клінічних рішень, визначення ефективності кінцевого результату лікування, застосовують ряд стандартизованих та не стандартизованих клініко-інструментальних підходів до оцінки ГАП [1–4]. Широко використовуються клініко-анамнестичні інтегральні опитувальники, шкали та індекси, які дозволяють визначати інтенсивність больових відчуттів, обмеження рухової активності та життєдіяльності [5]. Одним із таких способів оцінки є шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії HJHS, інтегральним параметром якої є суглобовий індекс (CI) [6].

Найефективнішим способом лікування ГА та її ускладнень вважається факторна та нефакторна замісна гемостатична терапія (ЗГТ). Вона може здійснюватися препаратами концентратами ФVІІІ з різними профілями фармакокінетики та лікарськими засобами замісниками теназного комплексу. Крім того, наразі активно розробляються препарати, дія яких спрямована на ребалансування системи гемостазу.

Пацієнтам із тяжкою формою ГА (активність (А) ФVІІІ менше 1 МО/дл), або тяжким клінічним перебігом ГА, призначається профілактичне лікування. В інших випадках лікування здійснюється симптоматично «на вимогу» при появі клінічних ознак кровоточивості. Препарати замісники теназного комплексу призначаються лише для профілактичного лікування.

Перебіг ГА часто супроводжується супутніми захворюваннями, які можуть бути наслідком гемофілічних кровотеч, інфекційних захворювань (у тому числі інфікування хворих гемотрансмісивними інфекціями), виникати в результаті вікових змін, тощо. Серед супутніх захворювань при ГА найчастіше спостерігаються вірусні та токсичні гепатити, цироз печінки, сечокам'яна хвороба, серцево-судинні захворювання, різного роду нейропатії, захворювання шлунково-кишкового тракту.

Метою даної роботи було дослідити зміни активності екзогенного ФVІІІ у пацієнтів з ГА на тлі найбільш поширених серед осіб з гемофілією супутніх захворювань з урахуванням тяжкості суглобового синдрому за показниками суглобового індексу.

Матеріали і методи

Матеріалом дослідження була кров 127 хворих на тяжку форму ГА, або ГА з важким клінічним перебігом (вік пацієнтів 18-62 роки). Вони склали дослідні групи (Г). Групу порівняння (ГП) склали 15 практично здорових чоловіків віком від 22 до 54 років. Усі пацієнти ДГ отримували профілактичне лікування препаратами ФVІІІ у дозі 40 МО/кг ваги тіла. Для даного дослідження було застосовано одноразове введення ФVІІІ у дозі 50 МО/кг ваги тіла з метою визначення фармакокінетичних параметрів ФVІІІ (розрахункова максимальна активність (РМА) мала становити 100 МО/дл).

Кров отримували з периферичної вени верхньої кінцівки у проміжку між 9:00 та 12:00 до введення препарату ФVІІІ (параметр А0), через 1 год після уведення (параметр МА) і через 48 год після введення (параметр А48).

В залежності від супутнього захворювання пацієнтів було розділено на 3 категорії. Категорія 1 (К1) – хворі віком 25-59 років з хронічними

вірусними гепатитами В або С без виражених клінічних та лабораторних проявів (показники АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної форфатази та білірубину знаходилися в межах норми) та ознак цирозу (фібротест був у межах 0–0,18); категорія 2 (K2) – пацієнти віком 18–54 роки із сечокам'яною хворобою без ознак гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності (показники вмісту креатиніну та сечовини знаходилися у межах нормальних значень); категорія 3 (K3) – пацієнти віком 45–62 роки із стабільною стенокардією I–II класу за класифікацією Canadian Cardiovascular Society як прояв ішемічної хвороби серця..

Досліджувані категорії формувалися таким чином, щоб запобігти взаємному впливу різних супутніх патологій. Власне, кожна категорія мала два супутніх патологічних стани. Перший – ГАП, а другий – патологія, на основі якої був проведений поділ на категорії.

У відповідності до показника СІ пацієнтів було поділено на 5 Г: Г1 (СІ 0–10); Г2 (СІ 11–30); Г3 (СІ 31–40); Г4 (СІ 40–50); Г5 (СІ понад 50).

В роботі використані коагулологічні, клініко-фізикальні та статистичні методи.

Визначення АФVIII проводили одностадійним методом [7] на коагулометрі Helena C4 з використанням реагентів «Siemens».

Визначення параметрів СІ проводили за шкалою оцінки функціонального стану суглобів при гемофільії HJHS (Hemophilia Joint Health Scores) [6] на основі таких показників: набряк, тривалість набряку, ступінь атрофії м'язів, вираженість крепітації в суглобах під час рухів, обмеження згинання, обмеження розгинання, біль у суглобі, сила м'язів, загальна оцінка ходьби. Всі ці показники представлені у балах в оціночних шкалах. Бали підсумовували і визначали загальний бал HJHS – СІ. Визначення проводиться за допомогою оцінки стану ліктьових, колінних і гомілково-стопних суглобів.

Усі дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом ДУ «ІГТ НАМН України». На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів.

Статистичну обробку даних проводили з використання t критерію Стьюдента для малих виборок [8] за допомогою програми Excel. Достовірними вважалися значення $P < 0.05$.

Результати та їх обговорення

Параметр А0 відображає АФVІІІ до введення препарату ФVІІІ. Його коливання (табл. 1) у межах (0-1) МО/дл свідчать про наявність у пацієнта тяжкої форми ГА. При АФVІІІ більше 1, але менше 5 МО/дл, вважається, що ГА середньої форми тяжкості. Втім існує значна біологічна варіація цього показника. Тому, при діагностиці ГА рекомендується визначати АФVІІІ декілька раз, щоб встановити дійсну форму тяжкості. До даного дослідження були включені пацієнти із тяжкою та середньою формою перебігу ГА (останні – з тяжким клінічним перебігом). Мінімальне значення А0 становило 0,2 МО/дл, а максимальне – 1,4 МО/дл. Достовірної різниці між показниками К1 та К3 у Г3 та Г4, а також між К2 та К3 в цілому, не відмічалось. У всіх інших випадках спостерігалася достовірна різниця між категоріями в усіх групах. Не можна сказати, що ця різниця відображає патофізіологічні реакції у пацієнтів і, скоріше за все, виникла внаслідок значної біологічної варіації параметру А0, власне, АФVІІІ. Втім, звертає на себе увагу те, що у Г5 А0 був достовірно вищим порівняно з іншими групами у всіх категоріях. У пацієнтів Г5 СІ коливався в межах 51–84. Погіршення стану суглобів, яке реєструється клінічно, може бути наслідком гострих та хронічних патологічних процесів в суглобах. Зважаючи, що пацієнти з гострим гемартрозом на момент обстеження не були включені в дослідження, на показники СІ могли впливати артроз, артрит, хронічний синовіт. Запальні реакції в суглобах здатні стимулювати реакції, спрямовані на тромбоутворення. Не виключено, що саме активуючий вплив запальних процесів у суглобі,

Таблиця 1. Показники А0 обстежених пацієнтів (МО/дл)
 (показник АФVІІІ ГП (112,42±3,14) МО/дл)

Групи	К1 (n=61)				К2 (n=37)				К3 (n=29)			
	М	σ	m	n	М	σ	m	n	М	σ	m	n
Г1 (n=23)	0,70 ^{*^}	0,03	0,01	11	0,75°	0,03	0,01	7	0,60	0,04	0,02	5
Г2 (n=25)	0,88 ^{*^}	0,04	0,01	14	0,75°	0,03	0,01	6	0,60	0,03	0,01	5
Г3 (n=26)	0,90 [^]	0,05	0,01	13	0,83°	0,03	0,01	8	0,86	0,02	0,01	5
Г4 (n=27)	0,90 [^]	0,04	0,01	11	0,83°	0,03	0,01	9	0,88	0,03	0,01	7
Г5 (n=26)	1,28 ^{*^}	0,03	0,01	12	1,09°	0,04	0,01	7	1,32	0,03	0,01	7
У цілому	0,93 ^{*^}	0,09	0,01	61	0,85	0,07	0,01	37	0,85	0,07	0,01	29

Примітки: * – різниця між показниками К1 і К3 достовірна; ° – різниця між показниками К2 і К3 достовірна; ^ – різниця між показниками К1 та К2 достовірна.

ймовірно, призводить до більш високих значень показника А0 у пацієнтів ДГ5. Зниження показника в К1, швидше за все, є результатом надмірного фібринолізу, що може супроводжувати перебіг гепатиту, та використання ФVІІІ власного синтезу на повторне фібриноутворення [9]. Але активація гемокоагуляції обмежена вродженим порушенням АФ VІІІ. У деяких пацієнтів відбувається надмірне, як для хворого на гемофілію, споживання дефіцитного ФVІІІ за даними параметру А0 [10]. В результаті клінічний перебіг ГАП значно погіршується на тлі більшої частоти крововиливів в суглоб.

Параметр МА відображає АФVІІІ через 1 годину після уведення лікарського препарату ФVІІІ (табл. 2).

Таблиця 2. Показники МА обстежених пацієнтів (МО/дл) (показник АФVІІІ ГП (112,42±3,14) МО/дл)

Групи	К1 (n=61)				К2 (n=37)				К3 (n=29)			
	М	σ	м	п	М	σ	м	п	М	σ	м	п
Г1 (n=23)	78,50*	5,77	1,74	11	103,73°	7,86	2,97	7	99,42	8,72	3,90	5
Г2 (n=25)	86,88*	13,25	3,54	14	100,33°	7,81	3,19	6	108,86	10,96	4,90	5
Г3 (n=26)	92,84*	12,62	3,50	13	107,33°	8,40	2,97	8	108,70	7,20	3,22	5
Г4 (n=27)	113,34	5,84	1,76	11	104,59	14,01	4,67	9	111,83	6,67	2,52	7
Г5 (n=26)	108,34	6,86	1,98	12	103,73	9,45	3,57	7	113,02	8,89	3,36	7
У цілому	95,98	19,56	2,50	61	103,94	21,13	3,47	37	108,37	19,28	3,58	29

Примітки: * – різниця між показниками К1 і К3 достовірна; ° – різниця між показниками К2 і К3 достовірна.

Досліджуваний показник в Г1, Г2, Г3 в категорії К1 був достовірно меншим ($p<0,05$) за аналогічні значення К2 на 32,14%, 15,48%, 15,61%, відповідно. Порівняно з К3 різниця ($p<0,05$) у вказаних групах становила 26,65%, 25,30% та 17,08%. Крім того, спостерігалися достовірні відмінності між категоріями К1 та К3 в цілому, а саме показник МА у К1 був меншим подібному в К3 на 12,90%.

Можна припустити, що у Г1, Г2, Г3 категорії 1 АФVІІІ, скоріше за все, змінювалася внаслідок споживання на компенсацію підвищеної фібринолітичної активності на тлі гепатиту та виділення в кровоток фібринопептидів, які мають антикоагулянтну дію. В Г4 та Г5 окрім зазначених процесів, додатковим чинником впливу на АФ VІІІ можна вважати більш тяжкий перебігу суглобового синдрому. Зважаючи на значний внесок запальних процесів у прогресування суглобового синдрому, можна припустити, що збільшення параметру МА в групах Г4 та Г5 було пов'язане

саме з активуючою дією запалення. Втім, для остаточного підтвердження цього висновку необхідно було б вивчати зв'язки між лабораторними маркерами запалення суглобів та показниками активності системи гемостазу. У будь-якому разі, цей активуючий вплив переважав у Г4 та Г5 дію вірусного гепатиту на систему гемостазу.

МА в Г1, Г2 та Г3 К1 була достовірно меншою РА. В усіх інших випадках МА або перевищувала РА, або достовірно від РА не відрізнялася.

Періодичність профілактичних інфузій препаратів ФВІІІ становить 48–72 години залежно від стану пацієнта та інтенсивності фізичних навантажень, які здійснювалися, або будуть здійснюватися пацієнтом, а також від застосованого протоколу лікування [6]. Тому показник А48 (табл. 3) відображає активність фактору VІІІ перед наступною інфузією в схемі профілактичного лікування.

Таблиця 3. Показники А48 обстежених пацієнтів (МО/дл)
 (показник АФVІІІ ГП (112,42±3,14) МО/дл)

Групи	К1 (n=61)				К2 (n=37)				К3 (n=29)			
	М	σ	m	n	М	σ	m	n	М	σ	m	n
Г1 (n=23)	5,61	0,17	0,05	11	5,63	1,35	0,51	7	5,40	0,85	0,38	5
Г2 (n=25)	4,95	0,34	0,09	14	5,45	1,69	0,69	6	5,32	1,97	0,88	5
Г3 (n=26)	5,47*	1,33	0,37	13	5,63	1,44	0,51	8	9,16	3,31	1,48	5
Г4 (n=27)	5,81*	0,83	0,25	11	7,69°	2,13	0,71	9	9,10	3,76	1,42	7
Г5 (n=26)	5,67*	1,14	0,33	12	7,61°	1,24	0,47	7	9,32	4,02	1,52	7
У цілому	5,50*	1,70	0,22	61	6,40°	3,52	0,58	37	7,66	6,12	1,14	29

Примітки: * – різниця між показниками К1 і К3 достовірна; ° – різниця між показниками К2 і К3 достовірна

У групах з вираженими клінічними проявами (Г3, Г4, Г5) спостерігали достовірну різницю між К1 та К3, а між К1 та К2 такий ефект був відсутній. Вірогідним є припущення, що більш повільний спад АФVІІІ пов'язаний із впливом на систему гемостазу стабільної стенокардії як прояву ішемічної хвороби серця та гіпоксії. Досліджувані параметри в К3 були більшими за аналогічні в К1 на 67,52, 56,50 та 39,16% відповідно. При цьому лише в одному випадку (у пацієнтів Г2 К1) спостерігали зниження А48 менше 5 МО/дл. Такі показники А48 можуть свідчити про ефективну трансформацію в процесі профілактичного лікування тяжкої форми гемофілії в більш легку шляхом трансфузій екзогенного ФVІІІ.

Раніше було показано, що запальні процеси в суглобовому апараті за відсутності регулярної профілактики можуть призводити до споживання

ФVIII власного синтезу і погіршувати тим самим перебіг гемофілії [11]. Частково ці дані підтверджені змінами початкової активності в підгрупах з високими значеннями CI, але при проведенні регулярної профілактики, ці зміни можуть бути компенсовані.

Патофізіологічні зміни реакцій системи гемостазу у хворих на ГА є маловивченим, але цікавим явищем. Інтерес викликає, передусім, можливість створення алгоритмів корекції надмірної кровоточивості шляхом компенсації змін, які відбуваються під впливом як уродженого дефіциту прокоагулянтних білків, так і дефіциту внаслідок обмеженого пулу ендогенного фактора VIII на тлі його споживання в гемостатичних реакціях за умови відсутності замісної гемостатичної терапії. Зокрема, ці алгоритми включають застосування антифібринолітичних препаратів [9], препаратів-замінників факторів зсідання [12], та ребалансуючих гемостаз засобів [13], але ці схеми є маловивченими при наявності супутньої патології, яка може впливати на їх фармакокінетику та фармакодинаміку при ГА.

Іншим аспектом є вікові зміни реакцій гемостазу та зміни, спровоковані ішемічною хворобою серця та гіпоксією. Усі пацієнти із стабільною стенокардією були у віці понад 45 років. Тому провести диференціацію між впливом віку та супутнього захворювання було неможливо, що також потребує додаткових досліджень. Виявлене збільшення показника МА може свідчити про необхідність редукції дози фактора VIII при наявності стабільної стенокардії.

Загалом, проблема супутніх захворювань при ГА досить широко висвітлена в науковій літературі [14–16]. Але в численних дослідженнях рідко враховується вплив на реакції системи гемостазу та показники фармакокінетики препаратів факторів зсідання крові на тлі супутніх захворювань, зокрема патології печінки, нирок, серцево-судинної системи. Тим більше, ці реакції вкрай рідко досліджуються на тлі змін стану суглобів у хворих на ГА. Між тим, синтез компонентів системи гемостазу відбувається саме за безпосередньої участі уражених патологічним процесом органів та тканин, які вивчалися в даному дослідженні. Тому зумовлені захворюваннями модуляції їх функції можуть тим, чи іншим чином змінювати ефективність та безпечність антигемофільних препаратів та зумовлювати погіршення клінічного перебігу артропатії у хворих на ГА.

Висновки

1. У хворих на гемофілію А з легким перебігом артропатії хронічний вірусний гепатит В або С може зменшувати рівень максимальної активності фактора VIII після його екзогенного введення порівняно із

розрахунковим значенням, а також з параметром максимальної активності у пацієнтів з іншими досліджуваними супутніми захворюваннями.

2. За наявності у хворих стабільної стенокардії I та II функціональних типів на тлі ішемічної хвороби серця, підвищення активності фактора VIII відбувається більш виражено, ніж у пацієнтів інших категорій та порівняно із розрахунковими значеннями. Зменшення активності фактора VIII до нижньої межі значень, характерних для легкої форми гемофілії, є більш сповільненим і становить понад 48 годин.

3. Збільшення тяжкості суглобового синдрому у хворих на гемофілію А не призводять до зменшення активності фактору зсідання крові VIII внаслідок його споживання на тлі вродженого дефіциту за умови повноцінної профілактики.

Література

References

1. Boeriu E., et al. Challenges in the Diagnosis and Management of Non-Severe Hemophilia. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(12), 3322.
2. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Wojtaśńska E. et al. Potential Biochemical Markers and Radiomorphometric Indices as Predictors of Reduced Bone Mass in Patients with Congenital Hemophilia. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(12), 3391.
3. Zhang Y. X., Li M. X., Wei S. F., Zhang L. et al. Multislice spiral computed tomography imaging in evaluating hemophilic arthropathy. *Chinese Medical Journal*, 2020. 133(14), 1669–1675.
4. van Leeuwen F. H., van Bergen E. P., Timmer M. A. et al. Magnetic resonance imaging evidence for subclinical joint bleeding in a Dutch population of people with severe hemophilia on prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023 <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.01.035>
5. Carroll L., Benson G., Lambert J. et al Benmedjahed, K., Zak, M., & Lee, X. Y. Real-world utilities and health-related
1. Boeriu E., et al. Challenges in the Diagnosis and Management of Non-Severe Hemophilia. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(12), 3322.
2. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Wojtaśńska E. et al. Potential Biochemical Markers and Radiomorphometric Indices as Predictors of Reduced Bone Mass in Patients with Congenital Hemophilia. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(12), 3391.
3. Zhang Y. X., Li M. X., Wei S. F., Zhang L. et al, Multislice spiral computed tomography imaging in evaluating hemophilic arthropathy. *Chinese Medical Journal*, 2020. 133(14), 1669–1675.
4. van Leeuwen, F. H., van Bergen, E. P., Timmer, M. A. et al. Magnetic resonance imaging evidence for subclinical joint bleeding in a Dutch population of people with severe hemophilia on prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023 <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.01.035>
5. Carroll L., Benson G., Lambert J. et al Benmedjahed, K., Zak, M., & Lee, X. Y. Real-world utilities and health-related

- quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient preference and adherence, 2019, 941–957.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020, 26(Suppl6), 1–158., <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
 7. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders A LABORATORY MANUAL Second Edition. World Federation of Hemophilia, 2010, 150.
 8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион. 2000, 320.
 9. Бурнаева С. В., Вознюк В. П. Місце антифібринолітичних препаратів в комплексній гемостатичній терапії у хворих на гемофілію при проведенні оперативних втручань. Гематологія і переливання крові. 2019, 40, 1–4.
 10. Turecek PL, Johnsen JM, Pipe SW et al Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. Haemophilia. 2020, 26(4), 575–583.
 11. Семеняка В. І., Авер'янов Є. В., Аношина М. Ю., Ющенко П. В. Дослідження фармакокінетики препаратів фактора VIII донорського походження у хворих на гемофілію а із артритами колінних суглобів. Гематологія і переливання крові. 2015, 38, 284–289.
 12. Rodriguez-Merchan E. C., Valentino L. A. (2019). Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. Haemophilia, 2019, 25(1), 11–20.
 13. Pasi K. J., Georgiev P., Mant, T. et al. Fitusiran, an investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: updated results quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient preference and adherence, 2019, 941–957.
 6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020, 26(Suppl6), 1–158., <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
 7. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders A LABORATORY MANUAL Second Edition. World Federation of Hemophilia, 2010, 150.
 8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel. Morion. 2000, 320.
 9. Burnayeva SV, Voznyuk VP. Mistse antyfibrynolitychnykh preparativ v kompleksniy hemostatychniy terapiyi u khvorykh na hemofiliyu pry provedenni operativnykh vtruchanij. Hematolohiya i pereyvannya krovi. 2019, 40, 1–4.
 10. Turecek PL, Johnsen JM, Pipe SW et al Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. Haemophilia. 2020, 26(4), 575–583.
 11. Semeniaka VI, Averianov YeV, Anoshyna MYu, Yushchenko PV. Doslidzhennya farmakokinytyky preparativ faktora viiii donors' koho pokhodzhennya u khvorykh na hemofiliyu a iz artrytamy kolinnykh suhlobiv. Hematolohiya i pereyvannya krovi. 2015, 38, 284–289.
 12. Rodriguez-Merchan E. C., Valentino L. A. (2019). Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. Haemophilia, 2019, 25(1), 11–20.
 13. Pasi K. J., Georgiev P., Mant, T. et al. Fitusiran, an investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: updated results

- from a phase 1 and phase 1/2 extension study in patients with inhibitors. Blood, 2016, 128(22), 1397.
14. Kempton CL, Makris M, Holme PA. Management of comorbidities in haemophilia. Haemophilia. 2021, 27(Suppl. 3), 37–45.
15. Pradhan-Sundt T, Gudapati S, Kaminiski TW, Ragni MV. Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2021, 12(3), 1061–1072, ISSN 2352-345X, <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.014>
16. Rodriguez-Merchan EC Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. Blood Reviews, 2016, 30(5), 401–409
- from a phase 1 and phase 1/2 extension study in patients with inhibitors. Blood, 2016, 128(22), 1397.
14. Kempton CL, Makris M, Holme PA. Management of comorbidities in haemophilia. Haemophilia. 2021, 27(Suppl. 3), 37–45.
15. Pradhan-Sundt T, Gudapati S, Kaminiski TW, Ragni MV. Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2021, 12(3), 1061–1072, ISSN 2352-345X, <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.014>
16. Rodriguez-Merchan EC Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. Blood Reviews, 2016, 30(5), 401–409

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: siemleon@meta.ua