

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-05>

Гемофилия (от фатального исхода к амбулаторному ведению)

В.М. Делягин, доктор медицинских наук, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева, Москва
E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Гемофилия – самый распространенный вариант тяжелых наследственных кровотечений. Распространенность гемофилии у подростков по данным официальной статистики в Москве составляет 12,2–16,0 на 100 тыс. Гемофилия В встречается в 5 раз реже, чем гемофилия А, гемофилия С – в 10 раз реже. С учетом локализации генов FVIII и FIX на X хромосоме и их рецессивности, клинически значимая манифестация гемофилии А и В свойственна практически только мужчинам. Мягкие формы гемофилии у женщин-носительниц встречаются гораздо чаще, чем об этом принято думать. Новые носители женского пола часто рождаются от пожилых отцов (то есть старых отцовских сперматозоидов). Клинически в зависимости от степени дефицита фактора свертывания (тяжести гемофилии) возможны кровотечения разной интенсивности вплоть до инвалидизирующих и жизнеугрожающих. Современная заместительная терапия рекомбинантными факторами свертывания предотвращает кровотечения, позволяет проводить хирургические вмешательства и обеспечивает достаточно высокое качество жизни.

Ключевые слова: гемофилия, клиника, факторы свертывания, заместительная терапия, Октофактор, Иннонафактор, Коагил VII.

Для цитирования: Делягин В.М. Гемофилия (от фатального исхода к амбулаторному ведению). Врач. 2020; 31 (8): 31–38. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-05>

Под геморрагическими состояниями (синдромами) понимают склонность к кровоточивости. Она может наблюдаться в виде спонтанных кровотечений или длительное время протекать латентно, выявляясь при травмах или оперативных вмешательствах. Причина заключается в нарушениях сосудистого, тромбоцитарного или плазменного механизмов свертывания крови. Нарушения плазменных факторов известны как коагулопатии. Для них типичны массивные кожные кровоизлияния, внутрисуставные, внутримышечные, висцеральные кровотечения, развившиеся от минимальной травмы, часто с латентным промежутком. Выделяют наследственные и приобретенные формы коагулопатий. Приобретенные коагулопатии обычно характеризуются изменением нескольких факторов свертывания, причем на фоне какого-то основного заболевания. При наследствен-

ных формах, как правило, качественно или количественно изменяется только один фактор. Теоретически это может касаться любого плазменного фактора свертывания, но 80% всех коагулопатий приходится на гемофилию А, В и болезнь Виллебранда [1].

Гемофилия – самый распространенный вариант тяжелых наследственных кровотечений. Длительный интерес к этим состояниям обусловлен известной еще с добиблейских времен наследуемостью, связью с полом и концентрацией в королевских семьях Европы. Гемофилия – наследственное заболевание преимущественно лиц мужского пола, в основе которого лежит нарушение первой фазы свертывания крови, обусловленное дефицитом факторов свертывания (F) VIII или IX с частыми длительными кровотечениями и гемартрозами. Заболевание, вызванное дефицитом FVIII (антигемофильного глобулина), называют гемофилией А – D66 (классической). Гемофилия В (D67) – заболевание, вызванное дефицитом FIX (фактора Кристмаса) [2]. Выделяют и гемофилию С – D68.1 [3, 4], что признается не всеми отечественными авторами [2].

Эпидемиология гемофилии. Зарегистрированные показатели заболеваемости и распространенности гемофилии определяются тщательностью диагностики, продолжительностью жизни носителей (качеством лечения) и изолированностью популяции. Показатели распространенности гемофилии в Москве, полученные на основе анализа данных очень большого числа жителей, можно уверенно сравнивать с другими регионами и странами (табл. 1).

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что первичные случаи гемофилии у взрослых уже не регистрируются (все они дебютировали в более раннем возрасте), а в детском и подростковом возрасте нарушения свертываемости, в том числе гемофилия, чаще регистрируются у лиц мужского пола. При должном учете показатели заболеваемости гемофилией в нашей стране очень близки к мировым [6]. Гемофилия В встречается в 5 раз реже, чем гемофилия А, гемофилия С – в 10 раз реже. Но это касается мобильного населения. В изолированных популяциях частота гемофилии оказывается значительно выше. Максимальная распространенность гемофилии В зафиксирована в популяции евреев-ашкенази (Ирак). В Израиле частота гетерозиготности по фактору XI составляет 8% [3, 4]. Точно так же получены очень большие вариации частоты различных аллелей гена XI фактора [7].

Основные патогенетические и клинические характеристики гемофилии. Причины гемофилии – патологические изменения генов, кодирующих факторы свертывания крови. Гены *FVIII* и *FIX* расположены на дистальном конце длинного плеча X-хромосомы в Xq28 и Xq27, соответственно [8]. Самые частые из более чем 4000 выявленных патогенных вариантов – точечные мутации [9, 10]. Наиболее распространенным патогенным вариантом при тяжелом дефиците FIX является однонуклеотидная замена. Также в генах этих факторов происходят делеции, вставки и перестройки/инверсии, приводящие к снижению или отсутствию функционального белка свертывания. Наиболее распространенным патогенным вариантом гена *FVIII* при тяжелом дефиците FVIII является внутривхромосомная инверсия, возникающая при гомологичной рекомбинации в мужских половых клетках (дед по материнской линии), которая разделяет экзоны с 1 по 22 с 23 по 26 путем инверсии интрона 22. Новые носители женского пола часто рождаются от пожилых отцов (то есть старых отцовских сперматозоидов). Хороший пример – отец королевы Виктории, которому на момент ее зачатия был 51 год [11, 12]. *De novo* мутации возникают примерно у 1/3 пациентов с тяжелой гемофилией [13].

С учетом локализации генов *FVIII* и *FIX* на X хромосоме и их рецессивности, клинически значимая манифестация гемофилии А и В свойственна практически только мужчинам. Женщины длительное время рассматривались как бессимптомные носительницы, передающие признак детям. Но мягкие формы гемофилии у женщин-носительниц встречаются гораздо чаще, чем об этом принято думать. По сообщению L. Venkateswaran и соавт.,

Таблица 1

Заболеваемость и распространенность гемофилии в разные годы по данным Департамента здравоохранения Москвы (на 100 тыс. населения) [5]

Table 1

The incidence and prevalence of hemophilia (per 100,000 population) in different years according to the Moscow Healthcare Department [5]

Показатели	Дети (до 14 лет включительно)	Подростки	Взрослые
<i>Распространенность</i>			
Нарушения свертываемости, пурпура и другие геморрагические состояния D65–D69	47,8–50,7	62,6–65,5 (71,4–82,6 – юноши)	7,2–8,2 (в том числе старше трудоспособного возраста – 0,3–0,5)
Гемофилия (без указания) D66–D68	8,3–9,7	12,2–16,0 (16,7–22,0 – юноши)	0,6–0,6 (в том числе старше трудоспособного возраста – 8,8–10,1)
<i>Заболеваемость</i>			
Нарушения свертываемости, пурпура и другие геморрагические состояния D65–D69	8,6–9,0	10,6–12,3 (12,3–18,0 – юноши)	1,3–1,7 (в том числе старше трудоспособного возраста – 1,1–1,6)
Гемофилия (без указания) D66–D68	1,2–1,5	2,1–2,7 (3,3–4,7 – юноши)	Не зарегистрировано

5 из 55 пациентов с легкой формой гемофилии А (концентрация FVIII 5–50%) – женщины [14]. У 30% женщин-носительниц гемофилии А или В при активации X хромосомы (близнецы, синдром Тернера) свертываемость крови снижена и возможны клинически значимые кровотечения [15].

Гемофилия С – результат мутации гена *FXI*, расположенного на 4 хромосоме (4q35.2). Большинство мутаций (известно около 200) аутосомно-рецессивные с различной пенетрантностью, но известны и доминантные. Некоторые из мутаций ассоциируются с большой вероятностью появления ингибиторов [16–19]. Распределение носителей гена и случаев проявлений гемофилии С по полу не различается, так как ген *FXI* не связан с половыми хромосомами.

Аномальное кровотечение может возникнуть в любом органе или ткани, особенно после травмы, у подростков – спонтанно (табл. 2). Часто встречается кровотечение из слизистой оболочки, особенно, носовое. У ребенка мужского пола с дефицитом FVIII или FIX может возникнуть кровотечение после обрезания, кровотечение из мягких тканей/мышц, кефалогематома или внутричерепное кровоизлияние вследствие минимальной травмы при рождении или последующей травмы головы. Болезненны гемартрозы с возможным развитием инвалидизирующих гемофилических артропатий. Отличительной клинической особенностью дефицита FVIII и FIX является гемартроз с наиболее частым поражением локтей, коленей и лодыжек. Для неконтролируемой гемофилии характерны внутрикостные и мышечные кровотечения с образованием псевдоопухолей. Излившаяся кровь разрушает специфическую ткань, достигая гигантских размеров, сдавливает окружающие ткани, подвергая их разрыву, повторным кровотечениям и нагноению (рис. 1).

Легкая недостаточность фактора может не привлекать внимания клиницистов. Но в школьном или зрелом возрасте, при травме, стоматологической процедуре или серьезной операции развивается массивное кровотечение. Есть мнение о низком риске гемофильной артропатии у пациентов с легкой формой гемофилии. Хотя основанное на реестре когортное исследование, проведенное в Швеции, выявило 16-кратное увеличение частоты артропатии, диагностированной у пациентов с легкой формой гемофилии, по сравнению с общим населением соответствующего возраста [21].

Геморрагический синдром при гемофилии С менее трагичен. Клинические признаки variabelны, многие из носителей дефектного гена бессимптомны. Существенные кровотечения возникают после случайной или хирургической травмы (тонзиллэктомия, стоматологические процедуры). Другие причины значимых кровотечений – менструация (метроррагия, роды). Носовое кровотечение появляется спонтанно,

триггером может выступить сухость слизистой носа. Нехарактерны спонтанные кровотечения в мягкие ткани и суставы.

В противоположность гемофилии А или гемофилии В, при которых геморрагический синдром четко коррелирует со степенью дефицита фактора свертывания, такой зависимости при гемофилии С, особенно при парциальном дефиците, нет. У пациентов с выраженным дефицитом FXI может наблюдаться очень умеренный геморрагический синдром, а при умеренном дефиците – частые и объемные кровотечения. Эта необъяснимая непредсказуемость существенно затрудняет лечение гемофилии С [22]. Более того, у совершенно здоровых детей до 6 мес без гемофилии С концентрация FXI низкая и нормализуется только к концу первого полугодия жизни [3].

Диагностика и дифференциальная диагностика. При подозрении на наличие гемофилии врач должен определить:

- соотношение характера травмы с объемом и длительностью кровотечения;
- наличие спонтанных кровотечений и их локализация;
- семейный анамнез кровотечений;
- вероятные заболевания, протекающие со склонностью к кровотечениям (аутоиммунные, токсико-аллергические, онкологические) – приобретенная гемофилия (рис. 2).

При наличии гемофилии определить тип дефицита: FVIII, FIX, фон Виллебранда (болезнь Виллебранда по распространенности опережает гемофилию А), степень дефицита фактора свертывания, наличие ингибиторов.

Признаки кровотечений: слабость, гипотензия в ортостазе (анемия постгеморрагическая), боли в мышцах и суставах, увеличение их объема, ограничение движения, местное повышение температуры (гемартрозы и кровоизлияние в мышцы), головные боли, ригидность затылочных мышц, рвота, заторможенность, спинномозговая симптоматика (кровоизлияние в мозг и в спинномозговой канал), боли в животе, рвота кровью, мелена, красная кровь на перчатке при исследовании *per rectum*, гематурия, почечная колика, меноррагии, одышка, носовые кровотечения, кровотечения из слизистых.

В прежние годы при лечении недостаточно инaktivированной плазмой и ее продуктами 25–75% больных гемофилией оказывались зараженными гепатитом А, В, С и ВИЧ.

С учетом схожести некоторых симптомов различных геморрагических заболеваний требуется их дифференциальная диагностика (ДД). Наряду с клинической картиной, использование трех лабораторных тестов (длительность кровотечения, время свертывания крови и определение числа тромбоцитов) может помочь врачу в ДД различных геморрагических заболеваний и позво-

Таблица 2

Основные характеристики гемофилии А, В и С

Table 2

Main characteristics of hemophilia A, B and C

Признаки	Гемофилия А	Гемофилия В	Гемофилия С
Заболеваемость	1:5000 рожденных живыми мальчиков	1:30 000 рожденных живыми мальчиков	1:100 000 населения
Распространенность	5,4–20,6 на 100 000 мужчин	1:50 000 мужчин	От 2,83:100 000 до 13,5:100 000 и выше в изолированных популяциях
Летальность	В 1,2–6,0 раз выше, чем в общей популяции	Жизнеугрожающие кровотечения встречаются реже, чем при гемофилии А. Летальность обусловлена кровоизлияниями в мозг, гепатитом с последующим циррозом, ингибиторной формой с массивными кровотечениями и ВИЧ-инфекцией	Невысокая
Ожидаемая продолжительность жизни	11 лет без современной заместительной терапии. 60 лет и более в современных условиях	При современной заместительной терапии – длительная	При современной заместительной терапии – длительная
Раса и пол	Раса не имеет значения. В подавляющем большинстве – мужчины	Раса не имеет значения. Клинически значимая картина – у мужчин	Частотность гетерозиготного носительства существенно варьирует в различных группах. Распределение по полу – не различается
Фактор свертывания, определяющий патогенез	VIII фактор (антигемофильный глобулин)	IX фактор (фактор Кристмаса)	Дефицит фактора XI
Генетический дефект	Ген фактора VIII. Длинное плечо X хромосомы (q28)	Ген фактора IX. Длинное плечо X хромосомы. q27.1-q27.2.	Ген фактора XI. Дистальное плечо 4 хромосомы. 4q35.2
Концентрация фактора свертывания в норме	1,0–1,5 МЕ/мл (100–150 МЕ/дл; условно – 100–150%)	1,0–1,5 МЕ/мл (100–150 МЕ/дл; условно – 100–150%)	1,0–1,5 МЕ/мл (100–150 МЕ/дл; условно – 100–150%)
Степень тяжести гемофилии в зависимости от активности фактора свертывания	Тяжелая – <0,01 МЕ/мл (<1%)	Тяжелая – <0,01 МЕ/мл (≤1%)	Нижняя граница нормы – 20–60 МЕ/дл
	Средняя – 0,01–0,05 МЕ/мл (1–5%)	Средняя – 0,01–0,05 МЕ/мл (2–5%)	При концентрации 15–20 МЕ/дл спонтанные кровотечения крайне редки
	Легкая – >0,05, но <0,4 МЕ/мл (5–40%)	Легкая – >0,05, но <0,4 МЕ/мл (5–40%)	Концентрация FXI <15 МЕ/дл регистрируется только у носителей двух мутаций в гене
Характер провоцирующей травмы в зависимости от активности фактора свертывания	Легкая (>0,05, но <0,4 МЕ/мл) – выраженная травма, хирургическое вмешательство	Легкая (>0,05, но <0,4 МЕ/мл) – выраженная травма, хирургическое вмешательство	Спонтанные кровотечения редки
	Средняя (0,01–0,05 МЕ/мл) – травма от средней степени тяжести до тяжелой	Средняя (0,01–0,05 МЕ/мл) – травма от средней степени тяжести до тяжелой	
	Тяжелая (<0,01 МЕ/мл) – спонтанные кровотечения	Тяжелая (<0,01 МЕ/мл) – спонтанные кровотечения	Массивные кровотечения провоцируются травмами, в том числе хирургическими вмешательствами У женщин – меноррагии, послеродовые кровотечения
Клинические проявления	В зависимости от степени тяжести гемофилии от массивных гематом кожи, внутренних органов, гемартрозов, гематурии (при тяжелой гемофилии), псевдоопухоли, до длительных кровотечений после оперативных вмешательств при легком варианте	В зависимости от степени тяжести гемофилии от массивных гематом кожи, внутренних органов, гемартрозов, гематурии (при тяжелой гемофилии)	Редко – массивный гемоторакс, кровоизлияния в мозг, субарахноидальные, гематурия и гемартроз
Принципы лечения	Жизненно важен рекомбинантный FVIII	Очищенный концентрированный FIX. Рекомбинантный FIX (rFIX)	Антифибринолитики. Свежезамороженная патогенинактивированная плазма. Концентрат FXI. При наличии ингибиторного варианта – активированный рекомбинантный FVII

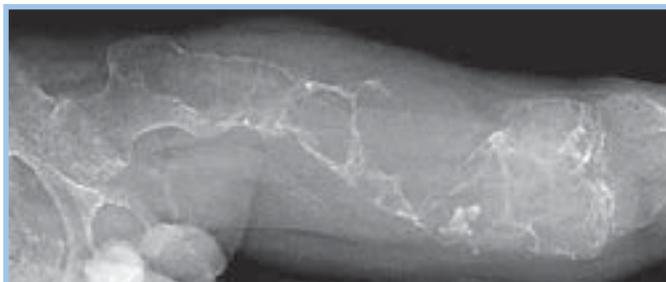


Рис. 1. Гемофильная псевдоопухоль, разрушившая левую бедренную кость у неадекватно леченного мужчины 37 лет. Современная заместительная терапия не применялась. Концентрация FVIII < 1 МЕ/дл [20]

Fig. 1. The hemophilic pseudotumor that has destroyed the left femur in an inadequately treated 37-year-old man. Current replacement therapy has not been used. FVIII concentration < 1 IU/dL [20]



Рис. 2. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне онкологического заболевания и сепсиса

Fig. 2. Disseminated intravascular coagulation in the presence of cancer and sepsis

ляет отнести конкретный случай к группе вазопатий, коагулопатий и тромбопений или тромбоцитопатий (табл. 3).

Принципы лечения. Заместительная терапия. Цель лечения гемофилии – предупредить кровотечение или купировать возникшее, предупредить отдаленные последствия глубоких кровотечений (неврологические нарушения, деструкция суставов, контрактуры), обеспечить социализацию и достаточно высокое качество жизни. Лечение должно начинаться и идти под контролем специализированных центров. В современных условиях необходимо стремиться к домашнему лечению. Госпитализация целесообразна для пациентов с тяжелыми жизнеугрожающими кровотечениями при невозможности амбулаторного лечения [13, 23].

Диета – без ограничений. Можно рекомендовать исключить сухари, галеты, плотные ядра ореха, для гигиены полости рта использовать ирригатор и мягкие зубные щетки, регулярные профилактические визиты к стоматологу, чтобы исключить травмы.

Вакцинации – по графику после восстановления концентрации фактора свертывания до безопасного уровня.

Физическая активность при тяжелой гемофилии, контактный спорт могут повышать риск травм. Но физическая активность улучшает общее состояние организма, снижает вероятность травм и степень их тяжести (люди просто учатся взаимодействовать с окружающим миром), улучшает психосоциальное функционирование. Аэробные упражнения в стационарном цикле приводят к значительному улучшению гемостатических показателей у детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет с гемофилией А легкой и средней степени тяжести [24]. Четыре 15-минутных аэробных упражнений умеренной-большой интенсивности у пациентов с тяжелой формой гемофилии А не сказываются на клиренсе

FVIII, внутримышечных кровоизлияниях при сравнительно низких профилактических дозах FVIII [25].

Медикаментозное лечение гемофилии в зависимости от вида и тяжести заболевания включает в себя применение плазмы и ее препаратов, десмопрессина, эпсилонаминовую и транексамовую кислоты, факторы свертывания [26]. Основная задача лечения гемофилии – повышение концентрации факторов свертывания. Первым препаратом для лечения гемофилии была плазма. Плазма здорового человека в физиологических условиях содержит факторы свертывания. Чтобы повысить концентрацию факторов свертывания у больного, приходится переливать большой объем плазмы. Первоначально плазма могла содержать патогены. Затем появились технологии ее инактивации. Но плазма содержит разнообразные белки, которые могут вызвать аллергические реакции. Переливание плазмы не предполагает профилактическое поддерживающее лечение. Поэтому лечение путем переливания плаз-

Таблица 3
Основные практически значимые дифференциально-диагностические признаки разных геморрагических состояний

Table 3
The main practically significant differential diagnostic signs of different hemorrhagic conditions

Вид геморрагического состояния	Возможная нозологическая форма	Количество тромбоцитов	Длительность кровотечения	Время свертывания крови
Коагулопатии	Гемофилия	Норма	Не изменено	Увеличено*
Тромбоцитопении	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Снижено значительно*	Увеличена*	Не изменено
Тромбоцитопатии	Некоторые формы тромбоцитопатий	Норма или незначительно снижено	Может быть увеличено	Может быть увеличено
Вазопатии	Геморрагический васкулит	Норма или повышено	Не изменено	Не изменено

Примечание. * – маркирующие признаки.
Note. * marking signs.

мы могло проводиться только в стационаре, отсрочить фатальный исход, продлить жизнь, но не предотвратить инвалидность.

Ситуация принципиально изменилась с появлением концентратов факторов свертывания VIII, IX и XI. Развитие генно-инженерных технологий позволило начать производство рекомбинантных факторов свертывания крови, обеспечив его независимость от донорской плазмы и абсолютную вирусную безопасность. Первоначально это были рекомбинантные продукты первого поколения, полученные на клетках продуцентах животного происхождения, с использованием белков животных и (или) человека. Препараты второго поколения получают с использованием человеческого альбумина, но они не содержат посторонних белков в конечном продукте. Рекомбинантные факторы свертывания крови VII, VIII и IX используются для лечения гемофилии А, В и ингибиторной формы. В России сейчас в практику внедрены отечественные рекомбинантные препараты факторов свертывания крови – *Октофактор* (мороктоког альфа, рекомбинантный FVIII), *Коагил-VII* (эптаког альфа, рекомбинантный FVII (активированный)), *Иннонафактор* (нонаког альфа, FIX) [27].

В частности, *Октофактор*[®] – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII–BDDrFVIII, мороктоког альфа) производства АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия), предназначенный для заместительной терапии больных гемофилией А, по своей эффективности и безопасности не отличается от зарубежных аналогов и предназначен для назначения как в случаях кровотечений, так, что особенно ценно, для профилактической заместительной терапии [28, 29]. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата имеют характерные значения для факторов свертывания крови VIII и сопоставимы с литературными данными [30]. Применение современных рекомбинантных факторов свертывания для профилактического лечения принципиально изменило прогноз. Такой тип лечения позволяет не только сохранить жизнь, предотвратить инвалидность, но и существенно повысить качество жизни [31]. Причем эта терапия не сопровождается токсическими, тромбогенными и иммунными патологическими реакциями [32]. Применение фактора свертывания VII (Коагил-VII) «по требованию» при ингибиторной гемофилии в педиатрии полностью оправдало себя в домашних условиях [33]. Также использование эптакога альфа при протезировании суставов на фоне ингибиторной гемофилии дало возможность полноценно проводить хирургические вмешательства и последующую реабилитацию под прикрытием его гемостатического действия [34].

Иннонафактор (рекомбинантный фактор свертывания IX), эффективен как для профилактики развития кровотечений у больных с тяжелой и среднетя-

желой формой гемофилии В [35], так и для лечения геморагий «по требованию» при ее тяжелой и среднетяжелой формах [36]. Профилактическое введение препарата Иннонафактор пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В сопровождается нормализацией активности *FIX* с последующим сохранением на клинически значимом уровне в ближайшие 72–96 ч после введения и не сопровождается тромбогенными, иммунными и аллергическими реакциями [37, 38].

Вероятность тромбозов при оправданном назначении факторов свертывания невысока и касается, прежде всего, людей преклонного возраста (≥65 лет) с артериальной гипертензией, а также при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и одновременном назначении концентрата активированного протромбинового комплекса [39].

У пациентов с гемофилией кровотечения могут развиваться спонтанно или после минимальной травмы. При тяжелой форме гемофилии любая физическая нагрузка может привести к кровоизлияниям в мягкие ткани и суставы. Профилактическое назначение рекомбинантных факторов свертывания предотвращает кровотечения, обеспечивает достаточно высокое качество жизни.

* * *

Автор выражает глубокую признательность своему наставнику профессору В.М. Чернову.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Делягин В.М., Мальцев В.И., Румянцев А.Г. Лекции по клинической диагностике внутренних болезней. Киев: МОРИОН, 2007; 664 с. [Delyagin V.M., Mal'tsev V.I., Rumyantsev A.G. Lektsii po klinicheskoi diagnostike vnutrennikh boleznei. Kiev: MORION, 2007; 664 s. (in Russ.).]
2. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 132 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Gemofiliya v praktike vrachei razlichnykh spetsial'nostei. M.: GEOTAR-Media, 2012; 132 s. (in Russ.).]
3. Bolton-Maggs P. Hemophilia C. Updated: Mar 01, 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/955690-overview>
4. Hemophilia C. Clinical Overview. Elsevier Point of Care. Updated February 5, 2020.
5. Альтфедер А.В., Арутюнова Н.Е., Белкина А.И. и др. Основные показатели здоровья населения города Москвы, деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2018; 162 с. [Alt'feder A.V., Arutyunova N.E., Belkina A.I. i dr. Osnovnyye pokazateli zdorov'ya naseleniya goroda Moskvy, deyatelnost' meditsinskikh organizatsii gosudarstvennoi sistemy zdavookhraneniya goroda Moskvy. M.: Departament zdavookhraneniya g. Moskvy, 2018; 162 s. (in Russ.).]
6. Rathore B. Hemophilia. In: Ferri F. (Ed.) Ferri's Clinical Advisor. Elsevier, 2020; 644–6.e1
7. Asselta R., Paraboschi E., Rimoldi V. et al. Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. *Blood*. 2017; 130 (4): e1–e6. DOI: 10.1182/blood-2017-04-780148
8. Bowen D. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol*. 2002; 55 (2): 127–44. DOI: 10.1136/mp.55.2.127

9. Rallapalli P., Kembal-Cook G., Tuddenham E. et al. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2013; 11 (7): 1329–40. DOI: 10.1111/jth.12276
10. Peyvandi F., Kunicki T., Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood.* 2013; 122 (20): 3423–31. DOI: 10.1182/blood-2013-05-505511
11. Lakich D., Kazazian H., Antonarakis S. et al. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia. *Ann Nat Genet.* 1993; 5 (3): 236–41. DOI: 10.1038/ng1193-236
12. Rossiter J., Young M., Kimberland M. et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet.* 1994; 3 (7): 1035–9. DOI: 10.1093/hmg/3.7.1035
13. Croteau St. Evolving Complexity in Hemophilia Management. *Pediatric Clin North Am.* 2018; 65 (3): 407–25. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.01.004
14. Venkateswaran L., Wilimas J., Jones D. et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998; 20 (1): 32–5.
15. Staber J., Croteau S., Davis J. et al. The spectrum of bleeding in women and girls with haemophilia B. *Haemophilia.* 2018; 24 (2): 180–5. DOI: 10.1111/hae.13376
16. Konkle B., Huston H., Fletcher Sh. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). In: Adam M., Ardinger H., Pagon R., Wallis St. et al. (Eds.) GeneReviews® [Internet] (WA): Last Revision: June 22, 2017. University of Washington, Seattle; 1993–2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301295/>
17. Coagulation factor XI; F11. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated November 20, 2008. Edited September 19, 2016. Accessed August 15, 2019. URL: <https://omim.org/entry/264900>
18. Wheeler A., Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9 (7): 629–37. DOI: 10.1080/17474086.2016.1191944
19. Gomez K., Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14 (6): 1183–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01667.x
20. Li Z., Weng X. Hemophilic Pseudotumor. *N Engl J Med.* 2020; 382 (21): 2033. DOI: 10.1056/NEJMicm1914118
21. Osooli M., Lovdahl S., Carlsson St. et al. Comparative burden of arthropathy in mild haemophilia: a register-based study in Sweden. *Haemophilia.* 2017; 23 (2): e79–e86. DOI: 10.1111/hae.13166
22. Zucker M., Seligsohn U., Salomon O. et al. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (7): 1121–30. DOI: 10.1111/jth.12600
23. De Alarcon P., Manco-Johnson M. Evaluation of a child with bleeding or abnormal coagulation screening tests. In: Sills R., Hochberg Z. (Eds): Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology. Basel, Karger, 2003; p. 52–3. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-00857-9
24. Kumar R., Bouskill V., Schneiderman J. et al. Impact of aerobic exercise on haemostatic indices in pediatric patients with haemophilia. *Thromb Haemost.* 2016; 115 (6): 1120–8. DOI: 10.1160/TH15-09-0757
25. Zourikian N., Merlen C.T., St-Louis J. et al. Effects of moderate-intensity physical exercise on pharmacokinetics of factor VIII and von Willebrand factor in young adults with severe haemophilia A: a pilot study. *Haemophilia.* 2016; 22 (3): e177–83. DOI: 10.1111/hae.12869
26. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. Gemorragicheskie i tromboticheskie zabollevaniya i sindromy u detei i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 (in Russ.).]
27. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия.* 2019; 98 (1): 9–17 [Kudlay D.A.. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatr.* 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.).] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
28. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (3): 29–37 [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (3): 29–37 (in Russ.).]
29. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (4): 31–7 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).]
30. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (2): 30–7 [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.).]
31. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017; 4 (1): 61–70 [Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L. et al. The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017; 4 (1): 61–70 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70>
32. Зозуля Н.И., Яструбенецкая О.И., Беляева С.С. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019; 6 (2): 30–47 [Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Belyaeva S.S. et al. The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019; 6 (2): 30–47 (in Russ.).] <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-30-47>
33. Shiller E., Petrov V., Svirin P. et al. Long-term prophylaxis with activated recombinant FVII in children with hemophilia A and inhibitor, receiving treatment with ITI protocol. *Blood.* 2016; 128 (22): 4980.
34. Волкова С.А. Опыт применения и оценка гемостатического действия препарата Коагил-VII в домашнем лечении у пациента с ингибиторной гемофилией А после тотального эндопротезирования коленного сустава. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (2): 59–62 [Volkova S.A. Experience gained in the use of Coagil-VII and evaluation of its hemostatic activity in a patient with inhibitory hemophilia A, receiving the drug in the home treatment setting after total knee arthroplasty. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2015; 14 (2): 59–62 (in Russ.).] <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-2-59-62>
35. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (1): 65–75 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2015; 14 (1): 65–75 (in Russ.).] <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-1-65-75>
36. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (2): 50–8 [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficacy and safety of Innonafactor in on-demand treatment of patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2015; 14 (2): 50–8 (in Russ.).] <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-2-50-58>
37. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 13 (4): 39–49 [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2014; 13 (4): 39–49 (in Russ.).]

38. Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н. и др. Результаты много-центрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Русский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (1): 20–32 [Andreeva T.A., Davydkin I.L., A.N. Mamaev A.N. et al. Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (1): 20–32. (in Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32

39. Rajpurkar M., Croteau S., Boggio L. et al. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *J Blood Med*. 2019; 10: 335–40. DOI: 10.2147/JBM.S219573

HEMOPHILIA (FROM FATAL OUTCOME TO OUTPATIENT MANAGEMENT)

Professor **V. Delyagin, MD**

Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Hemophilia is the most common form of severe hereditary bleeding. The prevalence of hemophilia among adolescents according to official statistics in Moscow is 12.2–16.0 per 100 thousand. Hemophilia B occurs 5 times less frequently than hemophilia A, hemophilia C - 10 times less often. Taking into account the localization of the FVIII and FIX genes on the X chromosome and their recessiveness, clinically significant manifestation of hemophilia A and B is characteristic almost only of men. Mild forms of hemophilia are much more common in female carriers than is commonly thought. New female carriers often arise from old fathers (that is, old paternal sperm). Clinically, depending on the degree of clotting factor deficiency (severity of hemophilia), bleeding of varying intensity is possible, up to disabling and life-threatening. Modern replacement therapy with recombinant clotting factors, the appointment of recombinant clotting factors prevents bleeding, allows surgical interventions and ensures a sufficiently high quality of life.

Key words: hemophilia, clinical features, coagulation factors, replacement therapy, Octofactor, Innonafactor, Coagil VII.

For citation: Delyagin V. Hemophilia (from fatal outcome to outpatient management). *Vrach*. 2020; 31 (8): 31–38. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-05>

Об авторе/About the author: Delyagin V.M. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8149-7669>