Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

UO‘T 616.151.5

GEMOFILIYA: PATOGENEZI, KLINIK-LABORATOR DIAGNOSTIKASI VA ZAMONAVIY DAVOLASH YONDASHUVLARI

Meliyev Behruzbek Samariddin o‘g‘li
talaba (ilmiy daraja va unvoni yo‘q)
E-mail: behruzbekmeliyev4@gmail.com
Ilmiy rahbar: **Maxmudova Marhabo Maxammadjanova**
falsafa doktori (PhD), dotsent
E-mail: marhaboxonmaxmudova77@gmail.com
Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Chirchiq filiali, Chirchiq shahri,
Toshkent viloyati, O‘zbekiston
Tel.: +998 99 247 29 94
https://doi.org/10.5281/zenodo.23476237

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Gemofiliya VIII (gemofiliya A) yoki IX (gemofiliya B) ivish omili yetishmovchiligi tufayli rivojlanadigan, X-xromosomaga bog‘liq retsessiv irsiy qon ketish kasalligidir. So‘nggi yillarda davolash omil o‘rnini bosuvchi preparatlardan uzoq ta’sir qiluvchi omillar, no-omilli vositalar va gen terapiyasigacha kengaydi, shu sababli yangi dalillarni tizimlashtirish zarur. **Maqsad.** Gemofiliyaning genetik asoslari, patogenezi, klinik-laborator diagnostikasi va zamonaviy davolash yondashuvlari bo‘yicha xalqaro adabiyotlarni tahlil qilish.

Material va usullar. Narrativ adabiyotlar sharhi bajarildi. 2016–2026-yillarda e’lon qilingan xalqaro klinik qo‘llanmalar, III faza klinik tadqiqotlari va sharhlar tahlil qilindi; inhibitorlar bo‘yicha asosiy tadqiqot (2013-yil) kiritildi.

Natijalar. Tug‘ilish paytida gemofiliya A 100 000 erkak chaqaloqqa 24,6 holatda, gemofiliya B esa 5,0 holatda uchraydi. Tashxis faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti uzayganda VIII va IX omillar faolligini aniqlashga, inhibitorlar esa Betesda usulida baholashga asoslanadi. Og‘ir va o‘rtacha og‘ir shakllarda profilaktik davolash epizodik davolashdan afzal ko‘riladi. Emicizumab profilaktikasi inhibitorsiz bemorlarda yillik qon ketishlar sonini 96–97 % ga, inhibitorli bemorlarda 79–87 % ga kamaytirdi; efanesoctocog alfa haftada bir marta qo‘llanganda yillik qon ketishlarning o‘rtacha soni 0,71 ni tashkil etdi. Bir martalik gen terapiyasi tanlangan bemorlarda qon ketishlar sonini sezilarli kamaytirdi, ammo jigar fermentlarining oshishi, uzoq muddatli natijalar va yuqori narx masalalari ochiq qolmoqda. Bevosita taqqoslovchi tadqiqotlar mavjud emas. **Xulosa.** Zamonaviy boshqaruvda individual tanlangan profilaktika, laborator monitoring, inhibitorlarni nazorat qilish va gemofiliya bo‘yicha ixtisoslashgan markazlarda kompleks yordam asosiy o‘rin tutadi. Yangi preparatlarni tanlashda dalillarning cheklovlari va mahalliy imkoniyatlarni hisobga olish zarur.

Kalit so‘zlar: gemofiliya A, gemofiliya B, VIII omil, IX omil, gemartroz, profilaktika, inhibitorlar

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Гемофилия — наследственное заболевание свертывания крови, сцепленное с Х-хромосомой и наследуемое по рецессивному типу, которое развивается при дефиците фактора свертывания VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В). В последние годы лечение расширилось от заместительных препаратов до факторов с удлиненным периодом полужизни, нефакторных средств и генной терапии, поэтому необходимо систематизировать новые данные. **Цель.** Проанализировать международную литературу по генетическим основам, патогенезу, клинико-лабораторной диагностике и современным подходам к лечению гемофилии.

Материал и методы. Выполнен нарративный обзор литературы. Проанализированы международные клинические рекомендации, клинические исследования III фазы и обзоры, опубликованные в 2016–2026 годах; ключевое исследование по развитию ингибиторов (2013 год) включено ввиду его исторической значимости.

Результаты. При рождении гемофилия А встречается с частотой 24,6, а гемофилия В — 5,0 на 100 000 новорожденных мальчиков. Диагностика основана на определении активности факторов VIII и IX при удлинении активированного частичного тромбопластинового времени, а ингибиторы оценивают методом Бетесда. При тяжелой и среднетяжелой формах профилактическое лечение предпочтительнее лечения по требованию. Профилактика эмицизумабом снизила годовую частоту кровотечений на 96–97 % у пациентов без ингибиторов и на 79–87 % у пациентов с ингибиторами. При еженедельном введении фактора VIII с удлиненным периодом полужизни (эфанесоктоког альфа) средняя годовая частота кровотечений составила 0,71. Однократная генная терапия существенно снизила частоту кровотечений у отобранных пациентов, однако вопросы повышения печеночных ферментов, отдаленных результатов и высокой стоимости остаются открытыми. Прямые сравнительные рандомизированные исследования отсутствуют.

Заключение. В современном ведении пациентов ключевое место занимают индивидуально подобранная профилактика, лабораторный мониторинг, контроль ингибиторов и комплексная помощь в специализированных центрах гемофилии. При выборе новых препаратов необходимо учитывать ограничения доказательной базы и местные возможности.

Ключевые слова: гемофилия А, гемофилия В, фактор VIII, фактор IX, гемартроз, профилактика, ингибиторы

ABSTRACT

Background. Hemophilia is an X-linked recessive inherited bleeding disorder caused by deficiency of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). In recent years, treatment has expanded from replacement products to extended half-life factors, non-factor agents, and gene therapy, so new evidence needs to be systematized. **Aim.** To analyze the international literature on the genetic basis, pathogenesis, clinical and laboratory diagnosis, and current treatment approaches in hemophilia.

Materials and methods. A narrative literature review was performed. International clinical guidelines, phase 3 clinical trials, and reviews published in 2016–2026 were analyzed; a key study of inhibitor development (2013) was included because of its historical importance.

Results. At birth, hemophilia A occurs in 24.6 and hemophilia B in 5.0 per 100,000 male births. Diagnosis relies on measuring factor VIII and factor IX activity when the activated partial thromboplastin

time is prolonged, and inhibitors are quantified with the Bethesda assay. In severe and moderate disease, prophylaxis is preferred over episodic treatment. Emicizumab prophylaxis reduced the annualized bleeding rate by 96–97% in patients without inhibitors and by 79–87% in patients with inhibitors. With once-weekly dosing of an extended half-life factor VIII product (efanesoctocog alfa), the mean annualized bleeding rate was 0.71. One-time gene therapy markedly reduced bleeding in selected patients, but elevated liver enzymes, long-term outcomes, and high cost remain open issues. Head-to-head randomized trials are lacking. **Conclusion.** Modern management centers on individually tailored prophylaxis, laboratory monitoring, inhibitor surveillance, and comprehensive care in specialized hemophilia centers. When choosing new agents, the limitations of the evidence and local resources must be considered.

Keywords: hemophilia A, hemophilia B, factor VIII, factor IX, hemarthrosis, prophylaxis, inhibitors

KIRISH

Gemofiliya — VIII omil (gemofiliya A) yoki IX omil (gemofiliya B) yetishmovchiligi tufayli rivojlanadigan irsiy qon ketish kasalligi bo‘lib, takroriy bo‘g‘im va mushak ichiga qon quyilishlari hamda jarrohlik yoki jarohatdan keyingi uzoq davom etuvchi qon ketishlar bilan namoyon bo‘ladi [1]. Milliy registrlar asosida o‘tkazilgan meta-tahlilga ko‘ra, tug‘ilish paytida gemofiliya A chastotasi 100 000 erkak chaqaloqqa 24,6 ni, gemofiliya B chastotasi esa 5,0 ni tashkil etadi; butun dunyoda gemofiliyali erkaklar soni taxminan 1 125 000 deb baholanadi, bu avvalgi hisob-kitoblardan deyarli uch baravar ko‘p [2].

So‘nggi o‘n yilda davolash sezilarli o‘zgardi. Omil konsentratlariga yarim yemirilish davri uzaytirilgan preparatlar, bispetsifik antitela, gemostaz muvozanatini qayta tiklovchi vositalar va adeno-assotsiyalangan virus (AAV) vektoriga asoslangan gen terapiyasi qo‘shildi [3]. Davolash tamoyillari Butunjahon gemofiliya federatsiyasi (World Federation of Hemophilia, WFH) qo‘llanmasining 3-nashrida [1] hamda Xalqaro tromboz va gemostaz jamiyati (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) tomonidan 2024-yilda GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) metodologiyasi asosida e’lon qilingan qo‘llanmada [4] bayon etilgan. Bizning fikrimizcha, preparat tanlash, inhibitorli bemorlarni boshqarish, ayollardagi gemofiliya va yangi vositalarning uzoq muddatli xavfsizligi bo‘yicha savollar saqlanib qolmoqda, shu sababli shifokorlar va talabalar uchun patogenez, diagnostika va davolashning zamonaviy dalillarini bir joyda tizimlashtirgan sharh foydali bo‘ladi.

Sharhning maqsadi — gemofiliyaning genetik asoslari, patogenezi, klinik-laborator diagnostikasi va zamonaviy davolash yondashuvlari bo‘yicha xalqaro adabiyotlarni tahlil qilish hamda ularni amaliyotga qo‘llashdagi cheklovlarni aniqlashdir.

MATERIALLAR VA USULLAR

Ish narrativ (tizimli bo‘lmagan) adabiyotlar sharhi sifatida bajarildi. Tahlilga PubMed/MEDLINE tizimida indekslangan xalqaro nashrlar — klinik amaliyot qo‘llanmalari, III faza klinik tadqiqotlari va sharhlar kiritildi. Xronologik doira 2016–2026-yillar bilan cheklandi; inhibitorlar rivojlanishining xavf omillarini aniqlagan asosiy kogort tadqiqot (2013-yil) tarixiy ahamiyati tufayli istisno tariqasida qo‘shildi. Qidiruv kalit so‘zlari: hemophilia, factor VIII, factor IX, prophylaxis, emicizumab, inhibitor, gene therapy. Dalillar sifatini rasmiy baholash (PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; GRADE) o‘tkazilmadi; qo‘llanmalardagi tavsiya darajalari manbadagi shaklda

keltirildi. Ish faqat nashr etilgan ma’lumotlar asosida bajarilgani uchun axloq qo‘mitasi ruxsati talab etilmaydi.

ETIOLOGIYASI VA GENETIK ASOSLARI

Gemofiliya A ni VIII omilni kodlovchi F8 geni (Xq28), gemofiliya B ni esa IX omilni kodlovchi F9 geni (Xq27.1) mutatsiyalari keltirib chiqaradi; ikkala gen ham X-xromosomada joylashgan [1]. Irsiylanish X-xromosomaga bog‘liq retsessiv tipda bo‘lgani uchun kasallik asosan erkaklarda namoyon bo‘ladi: tashuvchi ona har bir o‘g‘liga 50 % ehtimol bilan kasallikni beradi, har bir qizi esa 50 % ehtimol bilan tashuvchi bo‘ladi; kasal otaning barcha qizlari tashuvchi, o‘g‘illari esa sog‘ bo‘ladi. Holatlarning taxminan uchdan bir qismi oilada kasallik tarixisiz, yangi (de novo) mutatsiya natijasida paydo bo‘ladi [1]. Og‘ir gemofiliya A ning taxminan 40–45 % ida F8 genining 22-intronidagi inversiya aniqlanadi [3].

Mutatsiya turi fenotip va inhibitor xavfi bilan bog‘liq: yirik delesiyalar va «nonsens» mutatsiyalar inhibitor xavfini oshiradi, «missens» mutatsiyalar esa odatda yengil shaklga olib keladi [1]. Shu sababli genetik tekshiruv tashuvchilikni aniqlash, oilaviy maslahat va inhibitor xavfini baholash uchun muhim.

Tashuvchi ayollarda X-xromosomaning tasodifiy inaktivatsiyasi tufayli omil faolligi keng oraliqda o‘zgaradi. ISTH ilmiy-standartlashtirish qo‘mitasining 2021-yilgi yangi nomenklaturasiga ko‘ra, omil faolligi 40 IU/dL dan past bo‘lgan ayol va qizlar «gemofiliyali ayol (qiz)» deb tasniflanadi va og‘irligi erkaklardagi mezonlar bo‘yicha baholanadi; omil darajasi normal bo‘lsa-da, qon ketish belgilari bor tashuvchilar «simptomatik tashuvchi» deb ataladi [5].

GEMOSTAZ VA PATOGENEZ

VIII omil qon aylanishida fon Vilebrand omili (von Willebrand factor, VWF) bilan bog‘langan holda yuradi, bu uni parchalanishdan himoya qiladi. Trombin ta’sirida faollashgan VIII omil (VIIIa) faollashgan IX omil (IXa) bilan Ca^{2+} ishtirokida faollashgan trombotsitlar fosfolipid yuzasida «tenaza» kompleksini hosil qiladi va X omilning faollashishini keskin tezlashtiradi. Hosil bo‘lgan Xa omil Va omil bilan protrombinaza kompleksini shakllantirib, trombin «portlashi»ni ta’minlaydi; trombin fibrinogenni fibringa aylantiradi, XIII omilni faollashtirib laxtani mustahkamlaydi va fibrinolizga chidamliligini oshiradi [3].

VIII yoki IX omil yetishmaganda tenaza kompleksi samarasiz ishlaydi, trombin hosil bo‘lishi kechikadi va yetarli bo‘lmaydi, natijada fibrin laxtasi g‘ovak va beqaror bo‘ladi, tezda fibrinolizga uchraydi. Shu sababli birlamchi trombotsitar tiqin hosil bo‘lgani uchun qon ketish darhol boshlanmasligi, balki kechikib yoki qaytalanib kuzatilishi mumkin [3]. Tabiiy antikoagulyantlar (antitrombin, to‘qima omili yo‘li ingibitori — TFPI, S va C oqsillari) faolligini pasaytirish trombin hosil bo‘lishini qisman tiklaydi va «qayta muvozanatlash» yondashuvining asosini tashkil etadi [3].

Bo‘g‘imga qayta-qayta qon quyilishi gemofilik artropatiyaning asosiy sababidir: bo‘g‘im ichidagi qon temir to‘planishi hisobiga sinovial qavat yallig‘lanishi va neoangiogenezni rag‘batlantiradi, yallig‘lanish sitokinlari va qonning bevosita ta’siri esa tog‘ayni zararlaydi [6]. Shu sababli profilaktikaning maqsadi nafaqat qon ketishni to‘xtatish, balki bo‘g‘imlarning uzoq muddatli funksiyasini saqlashdir [1].

KLINIK TASNIFI VA KLINIK KO‘RINISHI

Gemofiliyaning og‘irligi plazmadagi omil faolligiga qarab uch darajaga bo‘linadi (1-jadval) [1]. Profilaktikani rejalashtirishda faqat omil darajasi emas, balki bemorning qon ketish tarixi va bo‘g‘im holati ham hisobga olinadi [4].

1-jadval. Gemofiliyaning og‘irlik darajalari va tipik qon ketish xususiyatlari [1]

Og‘irlik darajasi	VIII yoki IX omil faolligi	Qon ketish xususiyati
Og‘ir	1 IU/dL dan past (<1 %)	Ko‘pincha o‘z-o‘zidan, ayniqsa bo‘g‘im va mushaklarga qon ketish
O‘rtacha og‘ir	1–5 IU/dL (1–5 %)	Ba’zan o‘z-o‘zidan qon ketish; kichik jarohat yoki muolajadan keyin uzoq qon ketish
Yengil	5 dan yuqori, 40 IU/dL dan past (>5 –<40 %)	O‘z-o‘zidan qon ketish kam; jiddiy jarohat yoki jarrohlikdan keyin qon ketish

Og‘ir shaklda birinchi belgilar odatda bola emaklay boshlaganda yoki yura boshlaganda, ko‘karishlar va bo‘g‘im shishi ko‘rinishida paydo bo‘ladi. Qon ketishlarning taxminan 70–80 % ini gemartrozlar tashkil etadi; ko‘pincha to‘piq, tizza va tirsak bo‘g‘imlari zararlanadi [1]. Mushak ichiga qon quyilishlari kompartment sindromiga olib kelishi mumkin. Hayot uchun eng xavfli asorat — bosh miya ichiga qon quyilishi; shuningdek, tomoq, bo‘yin va oshqozon-ichak traktidagi qon ketishlar shoshilinch yordam talab qiladi [1].

Takroriy gemartroz gemofilik artropatiyaga olib keladi; u harakat doirasining cheklanishi, og‘riq va nogironlikka sabab bo‘ladi [6]. Ayollarda gemofiliya og‘ir hayz qon ketishi va tug‘ruqdan keyingi qon ketish xavfi bilan namoyon bo‘lishi mumkin [5].

LABORATOR DIAGNOSTIKASI

Gemofiliyaga shubha qilinganda skrining tekshiruvlari sifatida trombotsitlar soni, protrombin vaqti (PT), faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (aPTT) va fibrinogen aniqlanadi. Tashxisni tasdiqlash uchun VIII va IX omillar faolligi o‘lchanadi [1]. Yengil gemofiliyada aPTT me’yor chegarasida bo‘lishi mumkin, shuning uchun normal aPTT kasallikni to‘liq inkor etmaydi; klinik shubha saqlansa, omil faolligi baribir aniqlanishi lozim [1].

VIII omil faolligini aniqlashda bir bosqichli ivish usuli va xromogen usul qo‘llanadi. Yengil gemofiliya A da ba’zi mutatsiyalarda ikki usul natijalari bir-biridan sezilarli farq qiladi, shu sababli klinik jihatdan shubhali bo‘lsa, ikkala usul bilan tekshirish tavsiya etiladi [7]. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda IX omil fiziologik past bo‘lgani uchun yengil gemofiliya B ni tasdiqlash qayta tekshiruvni talab qilishi mumkin [1]. Differensial tashxisda fon Vilebrand kasalligining 2N turi va orttirilgan gemofiliya hisobga olinadi [1].

Inhibitorlar (VIII yoki IX omilga qarshi alloantitelolar) qo‘llanayotgan omil konsentratiga javob pasayganda, qon ketishlar nazorat qilinmaganda yoki omilning qayta tiklanish ko‘rsatkichi kutilganidan past bo‘lganda gumon qilinadi. Aralashtirish sinamasi (inkubatsiya bilan) dastlabki ma’lumot beradi; inhibitor titri Betesda usuli yoki uning Neymegen modifikatsiyasi bilan miqdoriy aniqlanadi: titr 5 Betesda birligi va undan past bo‘lsa past titrli, 5 dan yuqori bo‘lsa yuqori titrli inhibitor deb baholanadi [1]. Emicizumab qabul qilayotgan bemorlarda aPTT asosidagi bir bosqichli sinamalar noto‘g‘ri natija beradi; bunda bovin reagentlari bilan xromogen usul qo‘llanadi [1].

DAVOLASHNING ZAMONAVIY TAMOYILLARI

Davolashning maqsadi qon ketishlarning oldini olish yoki tezda to‘xtatish, bo‘g‘im va mushak asoratlarini kamaytirish hamda bemor hayot sifatini saqlashdir. Zamonaviy yondashuvlar 2-jadvalda umumlashtirilgan.

2-jadval. Gemofiliyani davolashning zamonaviy yondashuvlari

Yondashuv	Faol modda (misol)	Mexanizm va yuborish	Asosiy dalil
Standart omil o‘rnini bosish	Plazmadan olingan yoki rekombinant VIII/IX omil	Yetishmagan omilni vena ichiga yuborish	[1]
Uzoq ta’sirli omil	Efanesoctocog alfa (VIII omil)	VWF bilan bog‘lanish cheklovini chetlab o‘tadi; haftada 1 marta	[8]
Bispetsifik antitela	Emicizumab (gemofiliya A)	IXa va X omillarni bog‘laydi; teri ostiga haftada, 2 yoki 4 haftada 1 marta	[9, 10]
Qayta muvozanatlash	Concizumab	TFPI ga qarshi antitela; teri ostiga kuniga 1 marta	[11]
Gen terapiyasi	Valoctocogene roxaparvovec (A); etranacogene dezaparvovec (B)	AAV vektori; bir martalik vena ichiga infuziya	[12, 13]

Omil o‘rnini bosuvchi davolash. Standart yarim yemirilish davrli VIII omil konsentratlarining yarim yemirilish davri taxminan 8–12 soat, IX omilniki taxminan 18–24 soatdir [1]. Shu sababli profilaktika tez-tez yuborishni talab qiladi. Uzoq ta’sir qiluvchi mahsulotlar yuborish tezligini kamaytiradi: VIII omil uchun yarim yemirilish davri taxminan 1,5 baravar, IX omil uchun 3–5 baravar uzayadi [3]. VIII omilning yangi shakli — efanesoctocog alfa VWF bilan bog‘lanishga bog‘liq cheklovni chetlab o‘tadi va haftada bir marta yuborilganda, III faza tadqiqotida yillik qon ketishlarning o‘rtacha soni 0,71 ni tashkil etdi, bu oldingi profilaktikaga nisbatan 77 % pasayishdir [8].

Profilaktika va epizodik davolash. Og‘ir va o‘rtacha og‘ir gemofiliyada ISTH 2024 qo‘llanmasi profilaktik davolashni epizodik (qon ketish paytida) davolashdan afzal ko‘rishni qat’iy tavsiya etadi [4]. WFH qo‘llanmasi bo‘g‘im zararlanishidan oldin boshlangan birlamchi profilaktikani maqbul deb hisoblaydi va minimal (trough) omil darajasini kamida 1 IU/dL da ushlab turishni, individual hollarda yuqoriroq darajani nazarda tutadi [1]. Resurslar cheklangan sharoitda past yoki oraliq dozali profilaktika rejimlarini ham ko‘rib chiqish mumkinligi ta’kidlanadi [1].

Emicizumab. Emicizumab — IXa va X omillarni bog‘lab, VIIIa omil vazifasini bajaruvchi bispetsifik gumanizatsiyalangan monoklonal antitela bo‘lib, teri ostiga haftada, 2 haftada yoki 4 haftada bir marta yuboriladi va inhibitor mavjudligidan qat’i nazar ta’sir qiladi [9, 10]. Inhibitorli kattalar va o‘smirlarda o‘tkazilgan HAVEN 1 tadqiqotida profilaktikasiz guruhga nisbatan qon ketishlar soni haftalik rejimda 87 %, 2 haftalik rejimda 79 % kam bo‘ldi [9]. Inhibitorsiz bemorlarda HAVEN 3 tadqiqotida bu pasayish 96 % va 97 % ni tashkil etdi [10]. Asosiy xavfsizlik muammosi — emicizumab bilan birga faollashtirilgan protrombin kompleks konsentrati yuqori dozada qo‘llanganda trombotik mikroangiopatiya va tromboz holatlari kuzatilgani; shu sababli qon ketishlarni bypass vositalar bilan davolash ehtiyotkorlikni talab qiladi [9].

Qayta muvozanatlovchi no-omilli vositalar. Concizumab — TFPI ga qarshi monoklonal antitela bo‘lib, teri ostiga kuniga bir marta yuboriladi. Inhibitorli gemofiliya A yoki B bilan kasallangan bemorlarda explorer7 tadqiqotida profilaktika yillik qon ketishlar sonini nazorat guruhiga nisbatan taxminan 86 % kamaytirdi; tadqiqotda trombotik hodisalar qayd etilgan, shu sababli dozalashni ehtiyotkor monitoring qilish talab etiladi [11].

Inhibitorlar. Og‘ir gemofiliya A bilan kasallangan bemorlarning taxminan to‘rtdan bir qismida inhibitor rivojlanadi; preparat turining ta’siri bo‘yicha dalillar bir-biriga zid [14]. Inhibitorli bemorlarda qon ketishlarni davolash uchun bypass vositalar (rekombinant VIIa omil, faollashtirilgan protrombin kompleks konsentrati), inhibitorni yo‘qotish uchun esa immun tolerantlikni induksiya qilish qo‘llanadi; profilaktika sifatida inhibitorli gemofiliya A da emicizumab samarali [1, 9].

Gen terapiyasi. Gen terapiyasi funksional omil genining nusxasini AAV vektori yordamida jigar hujayralariga yetkazib, bir martalik infuziyadan so‘ng omil ishlab chiqarilishini ta’minlaydi. Gemofiliya A da valoctocogene roxaparvovec bilan o‘tkazilgan III faza tadqiqotida (134 nafar bemor) davolanishni talab qilgan qon ketishlar soni boshlang‘ich holatga nisbatan taxminan 85 % kamaydi; jigar fermentlari faolligining oshishi tez-tez kuzatildi va glyukokortikoidlar bilan davolashni talab qildi [12]. Gemofiliya B da etranacogene dezaparvovec (IX omilning Padua variantini kodlaydi) bilan o‘tkazilgan tadqiqotda (54 nafar bemor) yillik qon ketishlar soni taxminan 64 % kamaydi va ko‘pchilik bemorlar profilaktik omil yuborishni to‘xtatdi [13]. Gen terapiyasini tanlashda AAV ga neytrallovchi antitelolar, jigar holati, inhibitor tarixi, qaytarib bo‘lmasligi va narxi hisobga olinadi; qaror bemor bilan birgalikda qabul qilinadi [4, 15].

PROFILAKTIKA VA ASORATLARNING OLDINI OLISH

Bemor va oilasiga qon ketishning dastlabki belgilarini tanish, uyda yuborishni o‘rganish va muolajalardan oldin gematolog bilan maslahatlashish bo‘yicha ta’lim berilishi lozim [1]. Mushak ichiga yuborishdan qochish, atsetilsalitsil kislota va nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalarni cheklash hamda xavfsiz jismoniy faollik tavsiya etiladi [1].

Gemofilik artropatiyaning oldini olishda muntazam profilaktika bilan birga fizioterapiya, mushaklarni mustahkamlash, ortopedik kuzatuv va individual reabilitatsiya muhim [1, 6]. WFH qo‘llanmasi gematolog, ortoped, fizioterapevt, hamshira va psixologdan iborat ko‘p tarmoqli ixtisoslashgan markazlarda kompleks yordam ko‘rsatishni asosiy tamoyil sifatida belgilaydi [1]. Qo‘llanmani amaliyotga joriy etishda mahalliy resurslar va bemor qadriyatlari inobatga olinishi lozim [15].

MUHOKAMA

Tahlil qilingan tadqiqotlar profilaktikaning qon ketishlarni kamaytirishini ko‘rsatadi, biroq natijalarni bir-biri bilan bevosita taqqoslash mumkin emas. Masalan, emicizumabning qon ketishlarni kamaytirish darajasi inhibitorli bemorlarda (79–87 %) inhibitorsiz bemorlarnikidan (96–97 %) past bo‘ldi [9, 10]; bu farq bemorlar tarkibi va boshlang‘ich qon ketish ko‘rsatkichi turlicha bo‘lganidan kelib chiqishi mumkin. Shunga o‘xshash, efanesoctocog alfa tadqiqotida taqqoslash uchun bemorlarning oldingi profilaktikasi olingan [8], emicizumab tadqiqotlarida esa profilaktikasiz guruh; shu sababli bu ikki yondashuvni bir-biriga nisbatan baholash uchun asos yo‘q. Bizning tahlilimiz doirasida ularni bevosita taqqoslagan randomizatsiyalangan tadqiqot topilmadi.

Gen terapiyasi tadqiqotlarida ham qon ketishlarning kamayishi gemofiliya A da (taxminan 85 %) gemofiliya B ga (taxminan 64 %) nisbatan yuqori bo‘ldi [12, 13]. Bu farqni boshlang‘ich qon ketish ko‘rsatkichi, kuzatuv davomiyligi va transgen xususiyatlari tushuntirishi mumkin, ammo bu faraz bo‘lib, buni tekshirgan tadqiqot yo‘q. Asosiy tadqiqotlarning ko‘pchiligi preparat ishlab chiqaruvchilari tomonidan moliyalashtirilgan [8, 9, 12, 13], bu ularni talqin qilishda hisobga olinishi kerak. Gen terapiyasining uzoq muddatli xavfsizligi, omil darajasining barqarorligi va bolalardagi ma’lumotlar hozircha cheklangan [12, 13].

WFH 3-nashri 2020-yilda chop etilgan bo‘lib, keyin paydo bo‘lgan dalillarni (masalan, gen terapiyasi tadqiqotlarini) to‘liq aks ettirmaydi [1]; ISTH 2024 qo‘llanmasi yangiroq dalillarni baholagan va ko‘p tavsiyalarni shartli deb belgilagan, ya’ni individual qaror qabul qilishni nazarda tutadi [4, 15]. Profilaktika foydasi bo‘yicha ziddiyat yo‘q; farq yangi preparatlarni qamrab olish darajasida [1, 4].

Sharhning cheklovlari: narrativ format, manbalarning nisbatan kam soni, dalillar sifatining rasmiy baholanmagani, asosan ingliz tilidagi nashrlar va ayollar hamda bolalardagi ma’lumotlarning kamligi. O‘zbekiston bo‘yicha mahalliy epidemiologik va davolash natijalari ma’lumotlari ushbu sharhda yoritilmadi. Bizning fikrimizcha, kelgusida milliy gemofiliya registrini yuritish, davolash natijalari va bo‘g‘im holatini standart shkalalar bilan baholash hamda yangi vositalarning real amaliyotdagi samaradorligi va iqtisodiy samaradorligini o‘rganish ustuvor yo‘nalishlardir.

XULOSA

Og‘ir va o‘rtacha og‘ir shakllarda profilaktik davolash bo‘g‘imlarni saqlash nuqtai nazaridan asosiy strategiya hisoblanadi. Emicizumab, uzoq ta’sir qiluvchi omil preparatlari, qayta muvozanatlovchi vositalar va gen terapiyasi tanlov imkoniyatlarini kengaytirgan bo‘lsa-da, ularning bevosita taqqoslanmagani, uzoq muddatli natijalarning cheklanganligi va narxi sababli davolash individual, bemor bilan birgalikda va ixtisoslashgan markazda tanlanishi lozim.

Mualliflik hissasi. Meliyev B.S. — adabiyotlarni qidirish va tahlil qilish, matnni tayyorlash; Maxmudova M.M. — ilmiy rahbarlik, matnni tanqidiy ko‘rib chiqish va yakuniy variantni ma’qullash.

Manfaatlar to‘qnashuvi. Mualliflar manfaatlar to‘qnashuvi yo‘qligini e’lon qiladilar.

Moliyalashtirish. Ish maxsus moliyaviy yordamsiz bajarildi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W. et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046
2. Iorio A., Stonebraker J.S., Chambost H., Makris M., Coffin D., Herr C. et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-546. https://doi.org/10.7326/M19-1208
3. Berntorp E., Fischer K., Hart D.P., Mancuso M.E., Stephensen D., Shapiro A.D. et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):45. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x
4. Rezende S.M., Neumann I., Angchaisuksiri P., Awodu O., Boban A., Cuker A. et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the GRADE methodology. J Thromb Haemost. 2024;22(9):2629-2652. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026

5. van Galen K.P.M., d'Oiron R., James P., Abdul-Kadir R., Kouides P.A., Kulkarni R. et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021;19(8):1883-1887. https://doi.org/10.1111/jth.15397
6. Pulles A.E., Mastbergen S.C., Schutgens R.E.G., Lafeber F.P.J.G., van Vulpen L.F.D. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. Pharmacol Res. 2017;115:192-199. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.032
7. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. J Thromb Haemost. 2016;14(2):248-261. https://doi.org/10.1111/jth.13215
8. von Drygalski A., Chowdary P., Kulkarni R., Susen S., Konkle B.A., Oldenburg J. et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. N Engl J Med. 2023;388(4):310-318. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209226
9. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G. et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809-818. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068
10. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379(9):811-822. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550
11. Matsushita T., Shapiro A., Abraham A., Angchaisuksiri P., Castaman G., Cepo K. et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. 2023;389(9):783-794. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455
12. Ozelo M.C., Mahlangu J., Pasi K.J., Giermasz A., Leavitt A.D., Laffan M. et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. N Engl J Med. 2022;386(11):1013-1025. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113708
13. Pipe S.W., Leebeek F.W.G., Recht M., Key N.S., Castaman G., Miesbach W. et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. N Engl J Med. 2023;388(8):706-718. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211644
14. Gouw S.C., van der Bom J.G., Ljung R., Escuriola C., Cid A.R., Claeyssens-Donadel S. et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 2013;368(3):231-239. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024
15. Ní Áinle F., DiMichele D., Falck-Ytter Y., Smit C., De Paula E.V., Seth T. et al. ISTH clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the GRADE methodology: considerations for practice management and implementation. J Thromb Haemost. 2024;22(9):2404-2409. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.06.002