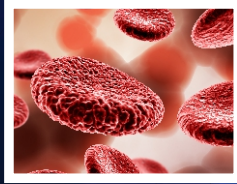


Azərbaycan
Respublikası
Səhiyyə
Nazirliyi

**HEMOFİLİYANIN
DİAQNOSTİKA VƏ
MÜALİCƏSİ
ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOL**
(2-ci nəşr, yenilənmiş)



**Bakı
2022**

**Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin
Elmi-Tibbi Şurasının 01 dekabr 2022-ci il tarixli
18 nömrəli qərarı ilə təsdiq edilmişdir**

**HEMOFİLİYANIN
DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİ ÜZRƏ
KLİNİK PROTOKOL
(2-ci nəşr, yenilənmiş)**

Bakı - 2023

616.151.5

H 42

H 42 Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol (2-ci nəşr, yenilənmiş). B., 2023. – 40 səh.

Bu klinik protokol tibb üzrə fəlsəfə doktoru Ceyhun Məmmədovun rəhbərliyi altında tərtib edilmiş və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi kollegiyasının 26 dekabr 2011-cu il tarixli 57 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmiş “Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol”un yenilənmiş variantıdır.

Klinik protokolun tərtibçilər heyəti:

- Elmira Qədimova Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Hematologiya kafedrasının müdiri, Azərbaycan SN-nin Respublika Elmi-Praktik Hemofiliya Mərkəzinin rəhbəri, dosent, tibb üzrə fəlsəfə doktoru
- Natella Yusifova Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Hematologiya kafedrasının dosenti, tibb üzrə fəlsəfə doktoru
- Günəl Əlizadə Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Hematologiya kafedrasının assistenti
- Sevda Qazıyeva Səhiyyə Nazirliyinin İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzi, Tibbi keyfiyyət standartları şöbəsinin həkim-metodisti

Rəyçi:

- Çingiz Əsədov Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzinin Hematologiya şöbəsinin böyük elmi işçisi, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

İxtisarlarm siyahısı

APKK	aktivləşdirilmiş protrombin kompleksi konsentratı
AHK	Avropa Hemofilia konsorsiumu (<i>European Haemophilia Consortium-EHC</i>)
BE	Betesda vahidi
BV	beynəlxalq vahid
EAHAD	Hemofilia və oxşar xəstəliklərin Avropa Assosiyasiyası (<i>The European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i>)
EAT	epsilon aminokapron turşusu (<i>EACA – epsilon-aminocaproic acid</i>)
XBT-10	Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı, 10-cu baxış
İTİ	immun toleranlıq induksiyası
QATZ	qismən aktivləşdirilmiş tromboplastin zamanı
QƏT	Qeyri Əvəzedici Terapiya
QSiƏP	qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar
MBT	müalicə bədən tərbiyəsi
PZ	Protrombin Zamanı
rF	rekombinant faktor
TFYİ	Toxuma Faktoru Yolunun İnhibitoru
TZ	Trombin Zamanı
ÜHF	Ümumdünya Hemofiliya Federasiyası
ÜST	Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
VF	Villebrand faktoru (WF)

Protokol hematoloqlar və müxtəlif ixtisaslı həkimlər üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: hemofiliyalı xəstələr.

Protokol sübutlu təbabətə əsaslanan müasir diaqnostika və müalicə metodlarını tətbiq etməklə hemofiliyanın:

- ✓ diaqnostika, müayinə və profilaktikasının təkmilləşdirilməsi
- ✓ erkən aşkar edilmə səviyyəsinin yüksəldilməsi
- ✓ xəstələrin həyat keyfiyyətinin və sosial adaptasiyasının yaxşılaşdırılması məqsədini daşıyır.

XBT-10 ÜZRƏ TƏSNİFAT

D 66. VIII amilin irsi çatmamazlığı

VIII amilin çatmamazlığı (funksional pozğunluqla)

Hemofiliya:

- ƏGO
- A tipi
- Klassik

D 67. IX amilin irsi çatmamazlığı

Kristmas xəstəliyi

IX amilin (funksional pozğunluqla) çatmamazlığı

Plazmanın tromboplastik komponentinin çatmamazlığı

B tip hemofiliya

D 68.0 Villebrand xəstəliyi

Angiohemofiliya

VIII amilin damar pozğunluğu ilə birgə rast gəlinən çatmamazlığı

Damar hemofiliası (Villebrand faktorunun defisiti)

Ümumi müddəalar

Hemofiliya – “X” xromosomu ilə ilişikli VIII və IX faktorların molekulyar anomaliyaları ilə, yaxud çatışmamazlığı səbəbindən müxtəlif lokalizasiyalı qanaxmalarla xarakterizə olunan irsi hemostaz pozuntusudur.

Qan laxtalanmanın VIII faktorun (Hemofiliya A) və ya IX faktorun (Hemofiliya B) çatışmazlığı ilə müəyyən olunur.

Qan laxtalanma sisteminin VIII faktoru qanda qeyri-kovalent əlaqə ilə Villebrand faktoru ilə birləşmiş formadadır və VIII faktorun normal mübadiləsi bu kompleksin yaranması ilə bağlıdır.

Villebrand faktoru VIII faktorun hərəkətini təmin edən nəqliyyat vasitəsi rolunu oynayır. Bu iki faktorun birləşməsi VIII faktorun molekuluna sabillik verir, onun qanda yarım yaşama dövrünü uzadır və damarların zədələnməsi zamanı VIII faktorun həmin nahiyəyə daşınmasına xidmət edir.

Epidemiologiya

Hemofiliya A xəstəliyinin kişilər arasında rastgəlmə tezliyi 1:10000, hemofiliya B formasının isə 1:30000-50000 nisbətindədir. Xəstələrin ümumi populyasiyasında 30-40% halda xəstəliyin sporadik formasına təsadüf olunur ki, bu da gəndə baş verən patoloji mutasiya ilə əlaqədardır.

Xəstələrin ümumi populyasiyasında 70%-də hemofiliyanın ağır və orta ağır formaları müşahidə olunur. Xəstəliyin məhz bu formalarında dayaq-hərəkət sisteminin zədələnməsi progressiv xarakter daşıyır və erkən əlilliyin yaranmasına gətirib çıxarır. Qanaxmaların ağırlıq dərəcəsi adətən, qanda laxtalanma faktorunun səviyyəsi ilə uzlaşır (Cədvəl 1).

Xəstəliyin dünya üzrə yayılma tezliyi müxtəlifdir. Hal hazırda Azərbaycanda 1724 nəfər hemofiliyalı xəstə var. Hemofiliya A 1188, hemofiliya B-164, Von Villebrand xəstələri 229, digər koagulopatiyalardan əziyyət çəkirlər 143 nəfər Hemofiliya Mərkəzində dispanser qeydiyyatındadır.

Cədvəl 1. Qanaxmanın ağırlıq dərəcəsinin laxtalanma faktorunun səviyyəsi ilə nisbəti

Ağır forma	Orta ağır forma	Yüngül forma
Faktorun aktivliyi <1%	Faktorun aktivliyi 1-5%	Faktorun aktivliyi >5-40%
Spontan qanaxmalar xarakterikdir	Kiçik zədələnmələrdən vaxtaşırı qanaxmalar da ola bilər.	Ciddi zədələnmə, cərrahi müdaxilə, invaziv əməliyyatlar zamanı qanaxma ola bilər
Həftədə 1-2 dəfə və daha çox qanaxma ola bilər	Ayda 1 dəfə qanaxma ola bilər	Ciddi zədələnmə olmasa heç vaxt qanaxma olmur
Oynaqların zədələnməsi (hemartrozlar)	Oynaqların zədələnməsi ola bilər	Oynaqlar nadir halda zədələnir

Diagnostika

Ailə anamnezi – xəstələrin təxminən 2/3-nin yaxın qohumlarında (daha çox kişilərdə, nadir hallarda qadınlarda) hemorragik əlamətlər aşkar olunur.

Şəxsi anamnezdə xəstədə hemorragik əlamətlər üzə çıxıb bilər. Şəxsi anamnezi toplayarkən aşağıdakılara fikir vermək lazımdır:

- ▶ Neonatal dövrdə hemorragiyalar (kefaloematoma, kəllədaxili qansızmalar, göbək yarasının gec sağalması və qanaxması)
- ▶ Südəmə uşaqlarda travma ilə əlaqəsi olmayan göyərmələr, yumşaq toxumaların hematoması

Ümumiyyətlə, travmanın ağırlıq və ya yüngüllük dərəcəsinə uyğun olmayan hemorragiyalar, ilkin dayandırıldıqdan sonra qanaxmanın səbəbsiz residivi, massiv və çoxsaylı hematomalar, sistem hemorragik əlamətlər, spontan hemorragiyalar həkimin diqqətini cəlb etməlidir.

Fiziki müayinələr – ağır və orta ağır forma hemofiliya zamanı daha informativdir. Çoxsaylı ekximoz və hematomalar şəklində dərinin hemorragik sindromu müəyyən olunur.

Oynaq zədələnmələri – deformasiya, şişkinlik, dərinin hərəkətinin artması, hərəkət məhdudluğu, zədələnmiş oynaq tərəfdə ətraf əzələlərin hipotrofiyası, yerişin pozulması şəklində bürüzə verə bilər. Uzunmüddətli qanaxmalardan sonra anemiya əlamətləri üzə çıxır.

Xəstəliyin diaqnostikası hemartroz və hematomalarda, travma və ya cərrahi müdaxilə zamanı, inyeksiyalardan sonra davamlı, yəni uzun sürən qanaxmaların baş verməsi, aktivləşmiş tromboplastin vaxtının hissəvi artması, qanın laxtalanma müddətinin uzanması (qanaxma müddəti, trombin və protrombin zamanının normal qalması fonunda), sağlam şəxsin qan plazmasını əlavə etdikdə aktivləşmiş tromboplastin vaxtının normallaşması, qanda VIII amilin yoxluğu və ya inaktivliyi, anamnezdə hemofiliyalı xəstələrin olması haqqında informasiyanın mövcudluğu əsaslanır.

Ailədə və ya nəşildə hemofiliyanın dinamikasını tədqiq etmək üçün genotipi müəyyən edirlər. Xəstəliyin genetik analizində restriktiv fraqmentlərin polimorf markerlərini müəyyən etmək və ya hemofilik geni bilavasitə tədqiq etmək lazım gəlir. Hemofilik gendə

mutasiyaların müəyyən olunması və ya genin daşınılması xəstəliyin diaqnozu üçün əsas sayılır.

Laborator diaqnostika

Qanın koaguloji müayinəsi mərhələli aparılır:

I mərhələ. Hemorragik vəziyyətə şübhə hallarında koaguloji skrining:

- a. Qismən aktivləşdirilmiş tromboplastin zamanı (QATZ)
- b. Protrombin zamanı (PZ)
- c. Trombin zamanı (TZ)
- d. Fibrinogenin miqdarı (Klaus üsulu)
- e. Standart üsul ilə qanaxma müddəti (məs., Ayvi, Duke) və ya trombositlərin funksiyasının instrumental qiymətləndirilməsi

II mərhələ. QATZ-ın izolə olunmuş uzanması, hemofiliyanın yüngül formasının klinik əlamətləri və ya skriningdə dəyişikliklər olduğu halda aparılır:

- a. Korreksiya testi (xəstə plazması ilə normal plazmanın qarışdırılaraq QATZ-ın korreksiyası)
- b. FVIII aktivliyi
- c. FIX aktivliyi
- d. Ristosetin-kofaktor aktivliyi (Villebrand faktorunun aktivliyi)
- e. FXI aktivliyi
- f. FXII aktivliyi

III mərhələ. FVIII və FIX aktivliyinin aşağı olduğu halda aparılır:

- a. Çatışmayan faktora qarşı spesifik inhibitorun təyini
- b. Bir neçə laxtalanma faktorunun aktivliyi azaldığı hallarda və lipid-asılı testlərin (həssas reaktivlərlə QATZ) uzanması hallarında qeyri-spesifik inhibitorun (lupus antikoagulyantı) təyini həyata keçirilir.

Hemofiliyanın diaqnozu və ağırlıq dərəcəsi VIII və IX faktorların əksikliyi, inhibitorun meydana çıxması ilə əlaqədar qazanılan hemorragik vəziyyətin inkarı təsdiq olunduğu halda qoyulur.

Beləliklə, əsas laborator göstəricilərə aiddir:

- ▶ Qismən aktivləşmiş tromboplastin zamanının uzanması (QATZ)
- ▶ Laxtalanmanın VIII və ya IX faktorunun prokoagulyant aktivliyinin 50%-dən azalması.

Klinik mənzərə

Hemofiliya xəstəliyinin klinik əlamətləri laxtalanma faktorunun aktivliyindən asılıdır. Faktorun səviyyəsi 1%-dən az olduqda çox ağır və spontan baş verən qanaxmalar müşahidə olunur. Adətən belə xəstələrdə qanaxmalar hələ erkən uşaq yaşlarında süd dişlərini dəyişəndə, iməkləyəndə, sünnət olunarkən baş verir. Bəzən böyük oynaqlarda qansızmalar, əzələarası, dəri altına qanaxmalar meydana çıxır və vaxtında müvafiq tədbirlər görülmədiyi hallarda bu qanaxmalar çox ağır fəsadlara səbəb olur.

Hemofiliyanın əsas klinik əlaməti hematom tipli qanaxma və qansızmalardır. Qanaxmalar bir çox hallarda travmalar nəticəsində əmələ gəlir və adətən dərhal deyil, travmadan bir neçə saat (1-5 saat) sonra müşahidə edilir. Gecikmiş qanaxmalar xəstəliyin xarakter simptomlarındanıdır. Bəzən bir neçə gün keçdikdən sonra da qanaxmalar ola bilər.

Hemofiliyanı Standartlaşdırma üzrə Beynəlxalq Komitənin təklifinə əsasən xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi VIII və IX faktorun qanda aktivliyinə əsasən təyin edilir.

Bu təsnifatların müəllifləri bəzən VIII və IX faktorların qanda faizlə miqdarının klinik gedişatla üst-üstə düşmədiyini də qeyd edirlər. VIII və IX faktorun 2% olduğu xəstənin birində ağır, digərində isə orta gedişat müşahidə etmək olar.

Qeyd etmək lazımdır ki, plazmada VIII və IX faktorun miqdarı hər bir şəxsdə stabildir, dəyişməz olaraq qalır. Xəstəliyin yüngül formadan ağır formaya və ya əksinə dəyişməsi mümkün deyil. Ağır formanın nisbətən yüngülləşdirilməsi ancaq davamlı olaraq antihemofil preparatların vena daxilinə köçürülməsi zamanı mümkündür. Müasir genetik müayinələr göstərdi ki, xəstəliyin yüngül və ağır forması həmcins deyil və daşıyıcı genin müxtəlif mutasiya tipləri mövcuddur. İmmunoloji sahədə də müxtəliflik müşahidə edilir.

Hemofiliya xəstəliyində müxtəlif simptomların yaş evaluyasiyasından asılı olaraq müşahidə olunur. Uşaq doğularkən xəstəliyin ağır formasında dərialtı qansızmalar, kefalohematoma, göbək ciyəsindən gecikmiş qanaxmalar ola bilər. Bəzən 1 yaşa qədər xəstəlik özünü biruzə vermir. Uşaq yeriməyə, iməkləməyə başladığında aldığı travma nəticəsində ağız boşluğunun selikli qişasından, burnundan qanaxmalar, başda sağrı nahiyəsində hematomalar

müşahidə edilir. Bəzən uşağa vurulan ilk peyvənd əzələdaxili hematomanın yaranması ilə nəticələnir ki, bu da xəstəliyin aşkar edilməsinə şərait yaradır. Uşaq böyüdükcə aşağı və yuxarı ətraflardakı iri oynaqlara olan qansızmalar ön plana çıxır. Xəstəliyin ağır formasında kəskin hemartrozlar 2-3 yaşında, orta ağır formada isə 4-6 yaşında müşahidə edilir. Bütün növ qansızmalar içərisində hemartrozlar 70-80%, hematomalar 10-20%, hematuriyalar 14-20%, mərkəzi sinir sistemində qansızmalar 5%-ə qədər, mədə-bağırsaq qanaxmaları 8% təşkil edir.

Uşaqlardan fərqli olaraq yuxarı yaş dövrlərdə oynaq zədələnmələri ikinci plana keçir. Spontan əzələarası hematomalar, qarın boşluğuna qansızmalar, patoloji sınıqlar, bir sözlə ekstraartikulyar zədələnmələr daha çox rast gəlinir.

Cədvəl 2. Hemofiliya zamanı qansızma sahələri

Ciddi	Oynaqlar
	Əzələlər, xüsusən dərin əzələlər (qalça-bel, baldır, bazu əzələləri)
	Ağız, damaq, burun və sidik cinsiyyət traktının selikli qişaları
Həyata təhlükəli	Kəllədaxili
	Burun-boğaz
	Mədə-bağırsaq traktı

Sümük –oynaq sisteminin zədələnməsi

Hemofiliya xəstəliyində oynaqlara, xüsusən də iri oynaqlara qansızmalar – hemartrozlar daha çox təsadüf edilən simptomlardandır. Zədələnmə tezliyinə görə birinci yerdə diz oynağı, sonra isə dirsək, aşıq-baldır, mil-bilək, çiyin və bud-çanaq oynaqları durur.

Qansızmanın ilk əlaməti şiddətli ağrıdır. Oynaq şişir, müvəqqəti olaraq funksiyasını itirir. Dəri bəzən qızarır, palpasiya zamanı istilik hiss olunur. Qansızma şiddətlidirsə fluktuasiya da hiss oluna bilər. Bəzi xəstələrdə bədən hərəkəti yüksəlir, yuxu, iştah pozulur və onlar həddən artıq əsəbi, narahat olurlar. Bu cür kəskin hemartroz halları bir çox təsadüflərdə tədricən zəifləyir, qansızma sovrulur və oynağın əvvəlki vəziyyəti bərpa olunur. Əgər hemartroz travmadan sonra baş

verirsə, onda digər əlamətlərin olmasını, yəni oynaqdaxili sınıq, kondilusların qopması, toxumaların sıxılması və s. dəqiqləşdirmək lazımdır.

Cədvəl 3. Hemartrozların rastgəlmə tezliyi

Hemartrozların lokalizasiyası	Rastgəlmə tezliyi (%)
Diz oynaqı	45%
Dirsək	30%
Aşiq-baldır	15%
Mil-bilək	3%
Çiyin	3%
Bud-çanaq	2%
Digər oynaqlar	2%

Bəzən oynaqlara qansızmalar vaxtaşırı təkrarlanır ki, bu da oynaq kisəsinin, sinovial qişanın, eləcə də qığırdaq və sümüklərin zədələnməsinə səbəb olur. Bu zaman deformasiya, kontraktura və hərəkət məhdudluğu inkişaf edir, əzələlərdə hipotrofiya yaranır. Əgər proses bir neçə oynaqı əhatə edərsə, onda bütün bunlar xəstənin erkən uşaq yaşlarından əmək qabiliyyətinin itirilməsinə səbəb olur.

Oynaqlarda əsas qansızma mənbəyi sinovial qişadır. Total sinovektomiyadan sonra qanaxma və qansızma tamamilə dayanır. Müşahidələr göstərir ki, eyni oynaqə bir deyil, bir neçə dəfə təkrari olaraq qansızmalar baş verir (hədəf oynaq). Yaxud da bir xəstədə növbə ilə iri oynaqlar zədələnməyə başlayır. Oynaqlara qansızmalar və hemosinovitlər periartikulyar toxumanın, əzələ və qığırdağın zədələnməsinə səbəb olur. Nəticədə kontrakturalar, “at ayağı” sindromu əmələ gəlir, ətraflar qısalır, statika və funksiya tam pozulur.

Hemofiliya xəstəliyində oynaqların zədələnməsinin 3 növü müəyyənləşdirilib:

- ▶ Kəskin hemartrozlar – ilkin və təkrari;
- ▶ Xroniki hemorragik – destruktiv osteoartrozlar;
- ▶ İkincili revmatoid sindrom.

Hemofilik artropatiyanın yaranmasının 3 mərhələsi ayırd edilir.

- ▶ Kəskin qansızma nəticəsində oynaq boşluğuna ağrı sindromu, hərəkət məhdudluğu yaranır. Rentgen müayinədə sümüklərdə dəyişiklik aşkar olunmur.
- ▶ Sinovit, sinovial qişada və oynaq qığırdağında patoloji dəyişikliklər yaranır.
- ▶ Sonda deformasiyaedici osteoartroz və kontrakturalar formalaşır.

Klinik –rentgen göstəricilərə əsasən hemorragik – destruktiv osteoartrozların formalaşmasında **V mərhələ** ayırd edilir.

- I.** Qansızma zamanı oynaq yarığının böyüməsi hesabına oynaqın həcmi artır və funksiyası pozulur. Rentgen müayinəsində oynaqın kapsulasının qalınlaşması, bərkiməsi və zəif osteoporoz əlamətləri müəyyən olunur. Əgər qansızma yoxdursa, oynaqın funksiyası pozulmur.
- II.** Sümüklərin epifizində dəyişiklik baş verir. Oynaq yarığı daralır, periartikulyar toxumanın sərtləşməsi müşahidə edilir. Osteoporoz, subxondral skleroz inkişaf etməyə başlayır, oynaqın funksiyası pozulur, hərəkət məhdudluğu, əzələlərin hipotrofiyası yaranır.
- III.** Bu mərhələdə oynaqın ölçüləri böyüyür, deformasiya yaranır. Toxunduqda səthi qeyri-hamardır. Əzələlər nəzərə çarpacaq dərəcədə hipotrofiyaya uğrayır, hərəkət məhdudlaşır. Oynaq yarığı daha çox daralır, osteoporoz dərinləşir. Oynaqlararası qığırdaq zədələnir, oynaqdaxili çatlar, sınıqlar əmələ gəlir. Bəzən çıxıqlar, epifizlərin yerdəyişməsi də ola bilər. Oynaqlararası qığırdağın zədələnməsi nəticəsində bəzən oynaq daxilində hərəkətli, üzərinə köhnə qan laxtası çökmüş qığırdaq da müəyyənləşdirilir.
- IV.** Oynaq kəskin deformasiyaya məruz qalır, oynaq səthləri yastılaşır, epifizlər genəlir, diafizlər isə daralır. Oynaqdaxili qığırdaqlar dağılır. Hərəkət zamanı oynaqdaxili krepitasiya qeyd olunur, oynaqın funksiyası pozulur və əzələlər atrofiyaya uğrayır.
- V.** Bu mərhələdə zədələnmiş oynaqın funksiyası tam itirilir, oynaq yarığı birləşdirici toxuma ilə tutulur. Epifizdə kistoz dəyişiklik yaranır, sümüklərin subxondral hissələrinin kəskin sklerozu, hətta oynaqdaxili sınıqlar da müşahidə olunur. Sümük ankirozlarının formalaşması baş verir.

Deformasiyaedici osteoartrozlar dayaq-hərəkət sisteminin dinamikasına təsir edir, onurğa sütununda, çanaqda əyilmələr baş verir.

Yeriməyi asanlaşdırmaq məqsədi ilə xəstələr qoltuq ağacından istifadə edirlər və nəticədə yuxarı ətraf oynaqlarında da qansızmalar, zədələnmələr əmələ gəlir.

Kəskin hemartroz

Hemofilik artropatiyaların patogenezinə aşağıdakı faktorlar əsas və aparıcı əhəmiyyət daşıyır:

- a) Posthemorragik iltihab
- b) Autosensibilizasiya
- c) Toxumaların kəskin və xroniki hipoksiyası
- d) Hərəkətin biomexanikasının pozulması
- e) Statikanın pozulması

Sinovial qişanın iltihabı qanaxmanın davam etməsinə və artmasına səbəb olur. Əgər kəskin və yarımkəskin fazada iltihab prosesinin qarşısı alınarsa, onda xroniki sinovit inkişaf etmir və hemartrozlar da uzun müddət dayanır. Xroniki fazaya keçdikdə isə hemartrozlar tez-tez residivləşir. İltihabi prosesin xroniki fazaya keçməsinin, sinovial qişanın hipertrofiya və damar dəyişikliklərinin səbəbini toxumaların hipoksiya və autosensibilizasiyası ilə izah edirlər. Hemartrozlar zamanı toxumaların hipoksiyası qarışıq xarakter daşıyır. İlk öncə regional damarların mexaniki sıxılması baş verir, sonradan isə transkapilyar qaz mübadiləsi pozulur. Bu ağır metabolik dəyişikliklə nəticələnir.

Oynaqdaxili qan laxtası uzun müddət sorulmadıqda autoliz prosesinə uğrayır, yad cisim kimi sinovial qişanın reaktiv dəyişikliyinə, anticisimlərin sintezinə, immun komplekslərin yaranmasına səbəb olur. Bu dəyişikliklər periferik qanın və oynaqdaxili eksudatın müayinəsində öz əksini tapır. Tətbiq olunan hemostatik terapiya sensibilizasiyanın artmasına və mikrosirkulyasiyanın daha da pozulmasına təkan verir. Hesab edilir ki, prosesin xroniki fazaya keçməsində, damarların obliterasiya və sklerozunun yaranmasında immun mexanizimlərin təsiri böyükdür. Hipoksiya nəticəsində sinovial qişanın ayrı-ayrı sahələri nekrozlaşır və spontan qanaxmanın mənbəyinə çevrilir. Son nəticədə isə birləşdirici çapıq toxuması yaranır.

Xroniki hemartrozlarda residivlərin səbəbi hipertrofik sinovial qişanın mexaniki travması, periodik olaraq iltihabi prosesin

kəskinləşməsi və bu fonda proteolitik enzimlərin aktivləşməsidir. Nəticədə oynağın anatomik quruluşu dəyişir, əzələlərə düşən yük artır.

Müxtəlif lokalizasiyalı qanaxmalar

Hemorragik əlamətlərin tezliyinə görə yumşaq toxumalara qansızmalar ikinci yeri tutur. Dərialtı qansızmalar adətən ekximoz və iri hematoma şəklində olur. Bu qansızmalar travmadan sonra əmələ gəlir. Bəzən dərialtı qansızmalar çox olduqda şişkinlik müşahidə edilir. Xəstələr üçün daha qorxulu əzələarası, əzələdaxili, peritonarxası hematomalardır. Travmanın ciddiliyindən, xəstəliyin ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq hematomalar böyük ölçülərə qədər inkişaf edə bilər. Belə hematomalar çox zaman həmin nahiyədəki sinir və arteriyaları sıxaraq, müvafiq üzvlərin innervasiya və qidalanmasını pozur. Qansızma nahiyəsində güclü ağrı, toxunduqda isə flüktuasiya müşahidə edilir. İri ölçülü hematomalar zamanı anemiya yaranır, bədən hərarəti 38-39°C-yə qədər yüksəlir. Orqanlarda ifliclər, yerli qan dövranının pozğunluğu inkişaf edir. Boyun, çənəaltı, qırtlaq, udlaq nahiyəsinə və divararalığına olan iri hematomalar tənəffüs çatışmazlığına da səbəb ola bilər. Adətən iri ölçülü hematomalar uzun müddət ərzində sorulur. Toxumaların nekrotik parçalanması yeni qansızmaların yaranmasına səbəb olur. Dəri örtüyünün gərginləşməsi nəticəsində hematoma öz-özünə yarıla bilər. Qarın boşluğuna qansızmalar zamanı xəstədə anemiya yaranır, qarın nahiyəsində ağrılı, bərk törəmə əllənir. Apendiks infiltratından fərqli olaraq bu törəmə travmadan sonra əmələ gəlir və getdikcə ölçüləri artır. Eyni zamanda anamnezdə hemofiliya xəstəliyinin olması həkimə diaqnozun düzgün təyin edilməsində yardımçı ola bilər.

Müsəriqəyə, piyliyə, bağırsağ divarına olan qansızmalar ikincili infeksiyaya, nekrotik dəyişikliyə, bağırsağ keçməməzliyi, septiki vəziyyətin yaranmasına səbəb ola bilər. Qarın boşluğuna, peritonarxası nahiyəyə, qalça-bel nahiyəsinə qansızmalar diaqnostik baxımdan çətinlik yaradır. Qarında ağrı, əzələlərin rigidliyi, hərarətin artması, leykositoz hemofiliyalı xəstələrdə peritonarxası qansızmalar zamanı olur. Belə bir vəziyyət klinik gedişatına görə kəskin apendisitə də oxşayır. Peritonarxası və çanaq nahiyəsində qansızma güclü ağrı, psoas-sindromunun yaranması, sinir və qan damarlarının sıxılması ilə müşayiət olunur. Bir çox hallarda hematomalar sorulmur, ətrafında

əmələ gələn qranulyasiya toxuması fibroz kapsulaya çevrilərək hemofilik psevdoshişlər əmələ gətirir. Psevdoshişlər həm əzələ, həm də sümük toxumasının destruksiyasına səbəb olur.

Bəzən qalça çuxuruna qansızma kəskin qarın kimi qiymətləndirilə bilər. Lakin kəskin qarından fərqli olaraq qansızmalarda bud oynaqının gərilməsi zamanı qarın və belin aşağı hissəsində, qasıq nahiyəsində ağrı əmələ gəlir. Əgər bud sinirinin kompressiyası olarsa, onda budun içəri hissəsində keyləşmə, yanma hissiyatı yaranır.

Burun və ağız boşluğunun selikli qişalarından olan qanaxmalara erkən uşaqlıq dövrlərində daha çox rast gəlinir. Bəzən körpə uşağın travma nəticəsində ağız boşluğundan və ya ilk dişini çıxararkən damaqdan başlanan qansızma diaqnozun qoyulması üçün səbəb ola bilər. Hemofiliyalı xəstələrdə dişlərin çəkilməsi heç də həmişə nəzərə çarpacaq dərəcədə qanaxma ilə müşahidə edilmir. Lakin 3-cü molyar dişin, yaxud bir neçə dişin çəkilməsi zamanı həm yerli hemostatik, həm də əvəzedici terapiyanın aparılması zəruridir.

Sidik çıxarıcı yollardan qanaxmalar tez-tez rast gəlinən simptomlardır. Hematuriya bəzən spontan başlayır, bəzən də böyrək daşı xəstəliyi, pielonefritlə yanaşı ola bilər. Xəstədə intoksikasiya, ağrı və s. əlamətlər olmaya bilər. Sidik tünd-qırmızı və ya ət suyu rəngində olur. Bəzən sidik ifrazının çətinləşməsi dizurik əlamətlər yaranır ki, bu da bel nahiyəsində, sidik kisəsi və uretrada ağrı ilə müşayiət olunur. Ağrı, adətən qan laxtasının sidik yollarını tutması nəticəsində yaranır. Bu tubulyar kanalların, hətta sidik kisəsinin obturasiyasına, müvəqqəti hidronefrozun inkişafına səbəb ola bilər. Əgər sidik ifrazı zamanı laxta xaric olursa, xəstədə ağrı dayanır. Hematuriya bəzən aspirin, qeyri-stetoid iltihab əleyhinə preparatların qəbulundan sonra da baş verə bilər. Hematuriyanın qarşısını almaq məqsədi ilə əvəzedici terapiya ilə birgə aminokapron və transamin turşusu istifadə olunarsa, bu sidik yollarının qan laxtası ilə blokadasına gətirib çıxarır. Belə ki, antifibrinolitik preparatlar qan laxtasının lizisində iştirak edən urokinazanın funksiyasını zəiflədir. Hematuriyası olan xəstələrdə bəzən böyrək kanalcıqlarının sekretor-reabsorbsion funksiyasında pozğunluq meydana çıxır. Bu zaman böyrəklərin ölçüləri və exostrukturu dəyişikliyə məruz qalır. Belə bir vəziyyət hemofiliya zamanı tubulo-interstisial nefropatiya kimi qiymətləndirilir.

Mədə-bağırsaq qanaxmaları hemofiliya üçün səciyyəvi hesab edilə bilər. Qeyd edilməlidir ki, xəstələrin az qismində qanaxmaların bilavasitə səbəbi mədə və ya 12 barmaq bağırsağ xorası, mədə eroziyası, diafraqma yırtığı, polip və s. kimi patoloji proseslər olur. Bəzən qəbul edilən dərmanların, aspirin, qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatların (QSİƏP) təsirindən mədədə əmələ gələn eroziv proses və trombositlərin funksiyasının pozulması da qanaxma verir.

Bəzən selikli qişada heç bir destruktiv dəyişiklik olmadığı halda diffuz kapilyar qanaxma müşahidə edilə bilər. Belə qanaxma anemik komaya və xəstənin tələf olmasına səbəb olur. Bir çox hallarda isə mədə-bağırsaq qanaxmalarının səbəbi naməlum qalır.

Mərkəzi sinir sisteminə və onurğa beyninə qansızmalar adətən travma ilə əlaqədar olur və 70%-dən çox halda ölümlə nəticələnir. Qəbul edilmiş qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar, nadir halda hipertonic kriz də qansızmanın baş verməsinə səbəb olur. Hemofiliyalı xəstələrə “gecikmiş qanaxma” simptomu xas olduğu üçün adətən kəllə daxilinə qansızma travmadan bir neçə saat sonra başlayır. Bunu nəzərə alaraq travma alan xəstəni dərhal stasionara yerləşdirmək lazımdır. Xəstə 2-3 sutka ərzində mütləq həkim nəzarətində olmalı və antihemofil preparatlarla müalicə almalıdır.

Hemofiliya zamanı mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi özünü eyni zamanda astenik sindromla, vaxtaşırı baş verən diplopiya, ptoz və subaraxnoidal qansızma ilə göstərir.

Onurğa beyninə qansızma çanaq orqanlarının funksiyasının pozğunluğuna və urosepsisin inkişafına səbəb olur. Periferik sinir sisteminin zədələnməsi çox zaman oturaq, bud və dirsək sinirinin funksiyasının pozulması şəklində təzahür edir. Sinirlərin zədələnmə dərəcəsi hematomanın ölçüsündən asılıdır. Periferik sinirlərin patologiyası əzələdaxili qansızma nəticəsində yarandığı üçün ikincili hesab olunur. Qansızmadan sonra xəstələr kəskin ağrıdan şikayət edirlər. Əgər təkrar qansızma olarsa, ağrının intensivliyi daha da artır. 3-5 gündən sonra ağrılar ya azalır, ya da tamamilə itir. Dəridə hissiyyat pozulur, reflekslər zəifləyir, ağır hallarda tam arefleksiya yaranır. Sinirlərin sıxılması nəticəsində əzələlərin parezi və atrofiyası əmələ gəlir.

Bəzi müəlliflər hesab edirlər ki, əgər xəstədə ortopedik patologiya yoxdursa (oynaqların zədələnməsi, deformasiya və s.), periferik sinirlərin zədələnməsi geri dönən prosesdir.

Hemofilialı xəstələr üçün xarakter əlamətlərdən biri də travma və cərrahi əməliyyatlardan sonrakı uzunmüddətli qanaxmalardır. Adətən qanaxmalar əməliyyat və yaralanmalardan 1-5 saat sonra başladığına görə həkim sayıqlığını itirməməlidir. Hər bir əməliyyat böyük və ya kiçikliyindən (qarın boşluğunda əməliyyatlar, diş çəkilməsi, sünnət və s.), xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı olmayaraq antihemofil terapiya fonunda aparılmalıdır. Hemofilialı xəstələrdə tonzilloektomiya qarın boşluğundakı cərrahi əməliyyatlara nisbətən daha qorxuludur. Dişlərin çəkilməsi, xüsusi ilə molyar dişlərin çəkilməsi uzun müddətli qanaxma ilə müşayiət olunur. Bəzən də inyeksiya nahiyəsində əmələ gələn hematoma çənənin destruksiyasına gətirib çıxarır. Ona görə də dişlərin ekstraksiyasını antihemofil preparatlardan istifadə etməklə ümumi narkoz altında aparılması məsləhətdir.

Hemofilialı xəstələrin müalicəsində əsas prinsip VIII və IX qan laxtalanma preparatları ilə (plazmatik və rekombinat) vaxtında adekvat əvəzedici hemostatik terapiyanın həyata keçirilməsidir. Məhz bu müalicə sayəsində plazmada faktorların səviyyəsi yüksəlir və xəstədə müşahidə olunan qanaxma dayanır. Bəzən xəstələrə lazımı dozada faktor preparatı vurulmasına baxmayaraq qanaxma davam edir. Artıq bu hal xəstələrin inhibitor olmağına şübhəyaradır.

İnhibitor xəstələri

Bu gün faktor konsentratları ilə müalicənin ən böyük fəsadı inhibitor formanın yaranmasıdır. Ədəbiyyatda bu barədə müxtəlif fikirlər qeyd olunur. Belə ki, bu məlumatlara əsasən plazma mənşəli faktor konsentratlarının istifadəsi 14-16%, rekombinat preparatların istifadəsi 15-30% hallarda inhibitor forma yaradır.

İnhibitor – ağır formalı hemofilialı xəstələrin qanında VIII/IX faktorlara qarşı anticisimlər əmələ gətirən və müalicə zamanı dərmanları neytrallaşdıran maddədir. Belə insanlarda qanaxma və ağrı daha güclü olub, faktor konsentratları ilə müalicəyə tabe olmur.

Xəstədə inhibitorun olmasını onun titrini yoxlayaraq təyin etmək olar. İnhibitorlu xəstələrdə faktor konsentratları ilə aparılan əvəzedici

müalicə qeyri-effektivdir. Ona görə də bu müalicə forması **əks-göstərişdir!** Faktor vurulduqca anticisimlərin titri yüksəlir. İnhibitorun mövcud olması xəstələrin həyat keyfiyyətinə mənfi təsir göstərməklə yanaşı hemofiliyanın müalicəsinə sərf olunan xərcləri də 3-5 dəfə artırır.

Müəyyən edilmişdir ki, ağır formalı hemofiliya “A” xəstələrinin 25-30% -də, hemofiliya “B” xəstələrinin 1-6%- də inhibitor yaranır.

İnhibitor risk qrupları və əmələgəlmə səbəbləri:

- ✓ Ağır formalı hemofiliyalı xəstələr (faktor VIII/IX aktivliyi <2%-dən aşağı)
- ✓ Müalicənin çox erkən başlanması (6 ay-1 yaş)
- ✓ Dərmanların tez-tez dəyişməsi
- ✓ Dərmanların növü (plazma və rekombinat)
- ✓ Gen mütasıyası (immun sistem genlərinin molekulyar defekti)
- ✓ Dərmanların düzgün olmayan dozada və rejimdə təyin edilməsi
- ✓ Cərrahi əməliyyatlar və müdaxilələr
- ✓ Tələbata görə müalicə. Profilaktik müalicə inhibitorun əmələgəlməsini 60% azaldır

Profilaktik müalicə inhibitorun yaranmasının qarşısını ala bilər. *Morado M.* və həmmüəlliflər (2005-ci il) 50 nəfər ağır hemofiliyalı uşaq arasında tədqiqat aparmışdır. Profilaktik müalicədə olan tələbata görə müalicə olan uşaqlar arasında inhibitor yaranmasının tezliyi müqayisə olunmuşdur. Tələbata görə müalicə alan uşaqların 78%-də inhibitor yaranması müşahidə olunduğu halda profilaktik müalicə alan uşaqların heç birində inhibitor yaranmamışdır. Retrospektiv tədqiqatlar mərkəzi tərəfindən 1990-2000-ci illərdə doğulmuş, əvvəlcədən müalicə olunmamış 366 ağır hemofiliya A xəstəsi tədqiq edilmişdir. İnhibitorların yaranması həm tələbata görə, həm də profilaktik müalicə olan xəstələrdə müşahidə olunmuşdur. Tədqiqatın nəticələrinə əsasən tələbata görə müalicədən fərqli olaraq profilaktik müalicə zamanı inhibitorların yaranma riski 60% azalmışdır.

İnhibitor formanın diaqnostikası

Xəstənin inhibitor olması klinik əlamətlərdən başqa laborator müayinələrlə təsdiq olunmalıdır. İnhibitorun ilkin təyini qanın qismən aktivləşmiş tromboplastin zamanı müayinəsi uzun olduqda ehtimal

etmək olar. Lakin dəqiqləşdirmək üçün Betezda Testi və ya modifikasiya olan Neymegen metodu (*Nijmegen*) həyata keçirilməlidir. Bu test inhibitorun titrini müəyyənləşdirməyə kömək edir və o xüsusiləşmiş hemostaz mərkəzində yoxlanılmalıdır.

Xəstədə inhibitorun səviyyəsini hemofiliyalı xəstənin plazması 2 saat inkubasiya etdikdən sonra normal plazmada qalan VIII faktorun səviyyəsi ilə təyin edilir. Titirləmə vasitəsi ilə təyin olunan inhibitorun miqdarı Betezda vahidi ilə işarə olunur.

Məsələn: 1 ml plazmada inhibitorun səviyyəsi 1 Betezda vahidinə bərabədirsə o, VIII faktorun aktivliyinin 50%-ni eyni həcimdə olan normal plazmada və ya VIII faktor konsentratında neytrallaşdırır. 2 Betezda vahidi faktorun 75%, 3 Betezda vahid 87%-ni və s. neytrallaşdırır.

Əgər xəstədə inhibitorun səviyyəsi 5 Betezda vahidindən azdırsa və qanaxmalar cüzidirsə, xəstəyə yüksək dozada VIII faktor konsentratı vurula bilər.

Qanda inhibitorların miqdarı Betezda vahidi ilə ölçülür. Əgər titr 5 BE-dən çoxdursa “yüksək titr”, 5 BE-dən azdırsa “aşağı titr” sayılır. İnsanın immun sisteminin faktor konsentratlarına reaksiyasından asılı olaraq “güclü reaksiya verən” və “zəif reaksiya verən” inhibitor ayırd edilir. Titr 5 BE-dən yüksək olan və faktor konsentratlarının təkrari inyeksiyalarından sonra yeni inhibitor yaranan insanların orqanizmi yüksək immunokompetentliyə malik olur. Titr 5 BE-dən aşağı olan və faktor konsentratlarına zəif reaksiya verən orqanizmlər isə zəif immunitətə malik olur.

İnhibitorla ağırlaşmış hemofiliyalı xəstələrin müalicə üsulları və istifadə olunan dərmanlar

İnhibitorlu xəstələrin müalicəsi yüksək ixtisaslaşmış mütəxəssislərin çalışdığı hemofiliya müalicə mərkəzində bir sıra metod və preparatlarla həyata keçirilir.

Şuntlama ilə təsir edən faktorların yeridilməsi

- ▶ II, VII, IX və X faktorların kombinasiyasından ibarət protrombin kompleksi – Feyba TİM4 immuno;

Bu preparat qeyd olunan faktorların çatışmazlığının müşahidə olunduğu xəstələrdə hemostazı bərpa etməyə kömək edir. Preparat şuntlayıcı təsirə malik olduğu üçün inhibitorlu xəstələrin

müalicəsində də istifadə oluna bilər. Preparat yeridildikdən sonra klinik effekt qısa bir müddət ərzində əldə edilir və uzun müddət saxlanılır (12-24 saat). Dozası 50-100 BV/kq təyin olunur.

- ▶ Eptakoq-alfa (aktivlənmiş) – protrombin kompleksi Novoseven Eptakoq-alfa qanaxma hallarının 63-92%-ni azaldan hemostatik vasitədir. Tərkibində aktivlənmiş rekombinat VII faktor mövcuddur. Preparatın istifadəsinə göstəriş inhibitorlu xəstələrdə olan qanaxmalar, VII faktorun irsi çatışmazlığı, Qlansmanın trombasteniyası, trombositar kütləyə rezistentlik hesab olunur. Preparat venadaxilinə yavaş-yavaş 2-5 dəqiqə müddətində 90-120 mkq/kq dozada vurulmalıdır. Novoseven klinik yaxşılaşma əldə olunana qədər 2 saatdan bir vena daxilinə yeridilməlidir (1-2 gün ərzində). Sonra inyeksiyalar arasında interval 4,6,8 və ya 12 saata çatdırılmalıdır. Aşağıdakı Cədvəl 4-də inhibitorlu xəstələrə müxtəlif qanaxmalar zamanı protrombin kompleksi faktorlarının yeridilmə dozası göstərilir.

Cədvəl 4. Müxtəlif qanaxmalar zamanı protrombin kompleksi faktorlarının yeridilmə dozası

Qansızmanın xarakteri	Eptakoq/alfa (aktivləşdirilmiş) Novoseven	Kombinasiyada II, IX və X qan laxtalanma faktorları
Hemartroz Hematoma	90 mkq/kq hər 3 saatdan bir (1-4 inyeksiya)	50-75 BV/kq Hər 12 saatdan bir
	Qansızmanın tam reqressiyası üçün	
Diş(lərin) ekstraksiyası Az invaziv operativ müdaxilə	90 mkq/kq hər 2 saatdan bir qanaxma əlamətlərinin tam bitməsinədək (4 inyeksiyadan az olmayaraq)	75 BV/kq hər 12 saatdan bir, qanaxmanın dayanması və yaranın tam bağlanması qədər
Beyinə qansızma, mədə-bağırsaq qanaxması və digər həyat üçün təhlükəli qanaxmalar	120 mkq/kq, hər 2 saatdan bir	100 BV/kq, hər 12 saatdan bir

Inhibitorlu xəstələrin bu metodla müalicəsi baha başa gəldiyindən ancaq qanaxmalar zamanı tətbiq olunur. Planlı şəkildə inhibitorlu hemofiliya xəstələrinin orqanizmindən inhibitor anticisimlərinin məhv edilməsi immun tolerantlıq induksiyası ilə aparılır (İTİ). Bu metod inhibitorun ilkin titrindən asılı olaraq, VIII və IX laxtalanma faktorlarının gündəlik olaraq yüksək dozada orqanizmə vurulmasını nəzərdə tutur. 5 BV-dən yüksək inhibitor titri olan xəstələr üçün VIII və IX laxtalanma faktorlarının dozası hər 12 saatdan bir 100 BV/kq müəyyən olunur.

Anticisim reaksiyası aşağı olan (inhibitor titri 5 BV-dən aşağı olan) xəstələr üçün VIII və IX laxtalanma faktorlarının dozası gündə bir dəfə olaraq, günəşırı və ya gündəlik 100 BV/kq təşkil edir.

İTİ-nin aparılması üçün VIII və IX laxtalanma faktorlarının müxtəlif konsentratlarından istifadə oluna bilər (plazmatik və rekombinat). İTİ-nin ən yaxşı nəticəsi Villebrand faktoru ilə zəngin VIII faktor konsentratlarından istifadə edildikdə əldə olunur.

İTİ metodu ilə müalicə aşağıdakı meyarlar təmin olunduqda effektiv hesab olunur:

Inhibitorun yoxluğu ($\leq 0,6$ BV), VIII və IX laxtalanma faktorlarının yarım parçalanma dövrünün normallaşdırılması (≥ 6 saat). Yuxarıdakı 2 amilin hər ikisi təmin olunduqda bu artıq uğurun yarısı hesab olunur. Ancaq bir amilin təmin olunması isə kafi hesab olunur. İTİ-nin aparıldığı 6 ay ərzində inhibitor titrinin 50%-dən az dəyişməsi aparılan metodun qeyri-effektivliyindən xəbər verir.

Inhibitorlu xəstələri bu ağır vəziyyətdən çıxarmaq üçün immun tolerantlıq induksiyası müalicəsini tətbiq etmək lazımdır.

İmmun tolerantlıq induksiyası müalicəsini evdə aparmaq olmaz!!!

İmmun tolerantlıq induksiyası

İmmun Tolerantlıq İnduksiyası (İTİ) VIII faktor konsentratı ilə uzunmüddətli əvəzedici müalicə üsuludur. İlk dəfə bu üsul 1977-ci ildə *Brackman və Gormsen* tərəfindən təsvir edilmiş və illər keçdikcə öz effektivliyini sübut etmişdir. Onların apardığı tədqiqatlar zamanı "Bonn protokolu"na əsasən yüksək dozada VIII faktor konsentratı ilə müalicə alan xəstələrin 80%-də yüksək effektivlik əldə olunmuşdur. İTİ metodu ilə aparılmış müalicənin effektivliyi xəstənin

göstəricilərindən asılı olaraq dəyişə bilər (yaşı, iltihabın olub-olmaması, inhibitorun maksimal titri, genetik defekt). Digər həlledici məqamlardan biri terapevtik yanaşmadır (İTİ-nin başlanğıcında inhibitorun titri, İTİ sxemi, inhibitorun yarandığı dövrlə İTİ başlanması arasındakı interval, yanaşı istifadə olunan preparatlar, vaksinasıya, cərrahi müdaxilə). Müalicə kursu üzrə seçilmiş preparatlarla yanaşı, onun təmizlənmə dərəcəsi və tərkibində Villebrand faktorunun miqdarı da mühüm rol oynayır. Almaniya Bonn protokoluna əsasən Villebrand faktoru ilə zəngin VIII faktor konsentratları ilə aparılmış İTİ, Bonn və Bremen şəhərində 87% xəstədə, Frankfurt da isə 91% xəstədə uğurlu olmuşdur. 1993-cü ildən etibarən müalicə kursunda yüksək dərəcədə təmizlənmiş (rekombinat və monoklonal anticisimlərdən təmizlənmiş) və tərkibində Villebrand faktoru olmayan faktor konsentratlarından istifadə nəticəsində müalicənin effektivlik dərəcəsi 54%-dən 29%-ə enmişdir. Yenidən Villebrand faktoru ilə zəngin faktor konsentratlarından istifadə olunması sayəsində effektivlik 82% və 80%-ə yüksəlmişdir.

Təqdim olunan müşahidə tədqiqat metodu ilk dəfə xəstələrə sistemləşdirilmiş yanaşmanın tətbiq olunmasına, prospektiv və retrospektiv göstəricilərin sənədləşdirilməsinə və fərdi seçilmiş faktor preparatları ilə aparılmış İTİ-nin effektivliyinin qiymətləndirilməsinə imkan verir. Xəstələrin müalicəyə daxil edilmə və xaric edilmə kriteriləri aşağıdakılardan ibarətdir.

Xəstələrin daxil edilmə meyarları:

- ▶ İstənilən yaşda kişilər
- ▶ Hemofiliya A – ağır (F VIII: C \leq 1%); orta ağır (F VIII: C >1%-5%) və ya yüngül forma (F VIII: C >5%);
- ▶ İnhibitorun klinik əhəmiyyət kəsb edən titri (>0,6 BV);
- ▶ İlk dəfə aparılan İTİ və ya əvvəllər aparılmış İTİ-nin qeyri effektivliyi;
- ▶ İTİ-nin Bonn protokoluna uyğun aparılması məsləhətdir;
- ▶ Tədqiqatın və İTİ-nin tələblərinin yerinə yetirmək qabiliyyətinin olması (yəni müntəzəm olaraq hemofiliya müalicə mərkəzində müşahidə olunmalı)
- ▶ Xəstə və ya onun qanuni qəyyumu tərəfindən imzalanmış təlimatlandırıcı razılığın olması.

Xəstələrin müalicədən xaric edilmə meyarları:

- ▶ Anadangəlmə və ya qazanılmış hemorragik defektlər (hemofiliya A istisna olmaqla)
- ▶ Yanaşı gedən immun xəstəliklər
- ▶ İmmunosupressiv müalicə
- ▶ Anamnezdə qan preparatları və ya VIII faktor konsentratlarına qarşı hiperhəssaslığın olması.

Müasir vəziyyət:

2010-cu ilin iyun ayına qədər dünyanın müxtəlif ölkələrindən cəmi 96 xəstə bu tədqiqata cəlb olunmuşdur: Braziliya, Çex Respublikası, Almaniya, Polşa, Portuqaliya, Rusiya, Azərbaycan, Sloveniya, İspaniya, Uruqvay. Cəmi 51 xəstə İTİ ilə müalicəni başa vurmuşdur.

Müalicənin effektivliyi

Müalicənin tam uğuru:

- ▶ İnhibitor titri $<0,6$ BV (2 ay ərzində son 2 analizə əsasən)
- ▶ VIII faktor səviyyəsinin $\geq 80\%$ -ə qədər normallaşması (2 ay ərzində, VIII faktor yeridilməsindən əvvəl, 15 dəqiqə və 30 dəqiqə sonra aparılmış ən azı 2 analizə əsasən)
- ▶ Faktorun yarımparçalanma dövrünün ≥ 7 saata qədər normallaşması (qan nümunələri VIII faktor yeridilməsindən əvvəl, 15 dəqiqə sonra, 30 dəqiqə sonra, 1, 2, 4, 8, 12 və 24 saat götürülməlidir).

Hissəvi uğur: Yuxarıda qeyd olunmuş 3 kriteridən 2-nin yerinə yetirilməsi.

Müalicəyə hissəvi cavab: Yuxarıda qeyd olunmuş 3 kriteridən 1-nin yerinə yetirilməsi.

Qeyri-effektiv İTİ: Yuxarıda qeyd olunmuş kriterilərdən heç biri yerinə yetirilmədikdə.

İnhibitorlu hemofiliyalı xəstələrin müasir müalicə üsulu

Böyük Britaniya və EAHAD 2020-ci il Konqressinin məlumatlarına əsaslanaraq dünya üzrə inkişaf etmiş ölkələrdə inhibitorlu xəstələrdə qanaxma epizodlarını azaltmaq məqsədilə dəri altına innovation dərman Emisizumab (Hemlibra) vurulur. Emisizumab (Hemlibra) özü biospesifik monoklonal anticisimdir və

daxilə yeritdikdən sonra bu preparat IX faktorunu aktivləşdirərək X faktora təsir edir, hemostazın təbii kaskadına uyğun bərpa edir, qanı laxtalandırır. Bu zaman VIII faktor inkar edilir, yəni hemostazı imitasiya edir. Emisizumab (Hemlibra) alan Hemofiliya A xəstələri inhibitor olurlar. Çünki yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi bu dərmanı alan xəstələrdə VIII faktor hemostazda iştirak etmir. Yaşlı xəstələrdə dərman göbək ətrafına, uşaqlara isə bəzi nahiyəsinə dəri altına vurulur.

Məlum olduğu kimi, inhibitorlu xəstələrdə qanaxmalardan ölüm halları adi hemofiliyalı xəstələrdən 4 dəfə çoxdur.

Hemlibra preparatı xəstələrin inhibitor vəziyyətini eliminasiya edir, yəni inhibitor olmasının qarşısını alır. Qanaxma baş verən zaman qanaxmanı saxlamaq üçün protrombin kompleksinin şuntlayıcı dərmanlarını təyin edilməsi vacibdir.

Emisizumab (Hemlibra) və şuntlayıcı protrombin kompleksinin dərmanlarının qəbulu xəstələri inhibitor vəziyyətindən çıxara bilmir. Əgər xəstədə inhibitor aşkar edilibsə tətbiq edilən İTİ proqramla Bonn protokolu və digər protokollardan istifadə etmək lazımdır.

Hemlibra uşaqlarda baş verən qanaxmaların tezliyini 99%, yaşlı xəstələrdə isə 71% azaldır.

Dərmanın yarım parçalanma dövrü 4-5 həftədir. İlk dəfə müalicəyə başlayan xəstələrdə ayda 4 dəfə olmaqla həftədə bir dəfə inyeksiya olunur. Hər kq çəkiyə 3 mq. Məsələn: pasiyentin çəkisi 80 kq-dırsa həftədə 240 mq (4 qutu x 60 mq) 4 həftə vurulur. Növbəti aylar (11 ay) davam edir və doza 2 dəfə azaldılır. Yəni hər kq çəkiyə 1.5 mq (cəmi həftədə 120 mq) 2 qutu təyin edilir.

Müalicəyə başladıqdan sonra xəstələr daim nəzarətdə saxlanılır və ayda 1 dəfə ümumi vəziyyəti qiymətləndirilir, qanın ümumi analizi, koagulogramma və VIII faktor mütləq yoxlanılmalıdır. Emisizumab alan xəstələrdə müalicə müddətində faktor VIII aktivliyi 200% və yuxarı ola bilər, lakin bunun heç bir qorxusu yoxdur.

Hemlibra müalicəsi təyin edilərkən müalicə haqqında xəstələr və ya onların valideynləri həkim tərəfindən ətraflı məlumatlandırılmalıdırlar. Alınmış məlumata əsasən xəstələr və ya onların valideynləri müalicəyə başlamaq üçün razılıq ərizəsini imzalamağıdırlar.

Razılıq protokol formaları əlavə olunur.

Profilaktik müalicə

Hemofiliya A və B-nin faktor konsentratları ilə aparılan profilaktik müalicəsi ağır və orta ağır forma xəstələrin fiziki və psixoloji stabilliyini əldə etmək üçün mütləq şərtidir. Profilaktik müalicə dünya təcrübəsində ilk dəfə 1958-ci ildə İsveçdə aparılmış, uzunmüddətli müşahidə və tədqiqatlarla öyrənilmişdir. Bu gün növündən asılı olmayaraq profilaktik müalicə Ümumdünya Hemofiliya Federasiyası (ÜHF) və ÜST tərəfindən qızıl standart kimi qəbul olunmuşdur.

Profilaktik müalicə əvəzedici xarakter daşdığına görə onun əsas məqsədi laxtalanma faktorunun səviyyəsini qaldırmaqla qanaxma riskini azaltmaqdır. Lakin qanda çatışmayan laxtalanma faktorunun səviyyəsinin maksimal həddə qədər qalxması ilə yanaşı, onun bu səviyyədə nə qədər müddətdə qalması, minimuma enmə tempi olduqca önəmlidir. Ona görə də profilaktik müalicə ərzində koaquloqrammanın dinamikasını izləmək zəruridir. Bu istiqamətdə aparılan bir çox tədqiqatlar əsasında VIII faktorun farmakokinetikasının əksər xəstələrdə individual xarakter daşdığı sübuta yetirilmişdir. Bu səbəbdən hal-hazırda dünyada hemofiliyalı xəstələr üçün vahid profilaktik müalicə modeli yoxdur.

Ümumdünya Hemofiliya Federasiyası və Avropa Hemofiliya Konsorsium (AHK) gəldikləri qənaətə görə hər bir ölkə laxtalanma faktor konsentratları ilə təminatına və xəstələrin individual farmokokinetik xüsusiyyətlərinə əsaslanaraq öz profilaktik müalicə modelini tərtib edə bilər.

Profilaktik müalicə - qanaxma və qansızmaların qarşısını almaq, hemofilik artropatiyanın yaranmasını önləmək məqsədilə mütəmadi şəkildə aparılmalıdır. Həyatın ilk 2 ilində və ya ilk hemartroz yaranandan sonra başlanan profilaktika birincili adlanır. Birincili profilaktikanın aparılması hemofilik artropatiyaların yaranmasının və əlilliyin qarşısını alır. Profilaktik müalicə mövcud oynaq zədələnmələrini aradan qaldırmır, lakin prosesin progressivləşməsini azaldaraq həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır. Profilaktika birincili, ikincili, üçüncülü və fasiləli profilaktik növləri ayırd edilir (*Cədvəl 5*).

Cədvəl 5. Profilaktikanın növləri

Protokol	Tətbiqi
Epizodik (tələbata görə) müalicə	Klinik qanaxmalar zamanı tətbiq olunan müalicə
Daimi profilaktika Birincili profilaktika	Fiziki baxış və ya vizual müayinələr zamanı təsdiq olunmuş oynaq osteoxondrozu olmadıqda və ya təkrari klinik aşkar oynaq qanaxmalarından öncə və 3 yaşa qədər xəstələrdə başlanılan daimi mütəmadi müalicədir.
İkincili profilaktika	İri oynaqlara iki və daha çox qansızmadan sonra (fiziki müayinə və vizual müayinələrdə aşkar olunmuş oynaq zədələnmələrindən öncə) başlanılan daimi mütəmadi müalicədir.
Üçüncülü profilaktika Fasiləli profilaktika ("periodik")	Fiziki müayinə və oynaqların rentgenqrafiyası zamanı təsdiq olunmuş oynaq zədələnmələrindən sonra başlanılan, daimi mütəmadi müalicədir. Bir il ərzində 45 həftədən çox olmayan müddət ərzində tətbiq olunan profilaktik müalicədir.

Daimi profilaktikanın aparılmasına göstərişlər

- ▶ Ağır forma hemofiliya
- ▶ Orta ağır forma hemofiliya zamanı hədəf oynaqların yaranması və ya digər hemorragiya epizodları
- ▶ Ağır hemorragik epizod və ya istənilən cərrahi müdaxilədən sonra reabilitasiya məqsədi ilə
- ▶ Ağır və orta ağır formalı erkən yaşlı uşaqlarda tez-tez baş verən qanaxma və
- ▶ Qansızmalar
- ▶ İnhibitor yaranmasını önləmək məqsədilə və ya İTİ terapiyadan sonra (nəticəsindən asılı olmayaraq)

Faktor aktivliyi 3%-dən çox olan xəstələrdə profilaktika xüsusi terapeutik göstərişlər əsasında (oynaqlara təkrari qansızmalar, sinovit və ya artropatiya əlamətləri, müxtəlif ağır hemorragik əlamətlər və s.) aparılır.

Dayaq – hərəkət aparatının zədələnmələrinin qarşısının alınmasında birincili profilaktikanın rolu daha böyükdür. Venoz müdaxilənin mümkünlüyü şərtlərində erkən yaşlı uşaqlarda daimi birincili profilaktikanın başlanması məqsədəuyğun hesab olunur. Lazım gələrsə, mərkəzi venoz kateterin quraşdırılması müzakirə oluna bilər.

Profilaktik müalicənin aparılmasının bir neçə rejimləri mövcuddur. Hal-hazırda ən çox istifadə olunan rejim: Hemofiliya A xəstələrində F VIII 20-40 BV / kq 2 gündən bir və ya həftədə 3 dəfə, Hemofiliya B xəstələrində F IX 25-40 BV/kq 3 gündən bir və ya həftədə 2 dəfə təyin olunur.

Erkən yaşlı uşaqlarda venoz müdaxilənin çətinliklərini nəzərəalaraq yüksək dozalardan başlamaq olar: 50-70 BV / kq həftədə 1-2 dəfə Hemofiliya A və həftədə 1 dəfə Hemofiliya B xəstələrində; sonrakı mərhələlərdə uşağın yaşının artması, fenotipik ağırlaşmalar nəzərə alınaraq inyeksiyalar arasında interval azaldılaraq, birdəfəlik doza orta terapeutik dozalara qədər endirilə bilər.

- ▶ Profilaktik inyeksiyaların səhər saatlarında (xəstənin günboyu aktivliyi dövründə hemostatik effekt almaq məqsədilə) vurulması daha düzgün hesab olunur.
- ▶ Profilaktik müalicə protokolu mümkün olduğu dərəcədə individual xarakter daşmalıdır. Burada xəstənin yaşı, venoz əlçatanlığı, qanaxma və qansızmaların xarakteri, qanda faktorun aktivlik səviyyəsi, xəstənin sosial aktivliyi, faktorun individual farmakokinetik xüsusiyyətləri nəzərə alınmalıdır.
- ▶ Aparılan profilaktik müalicə klinik və laborator nəzarət altında olmalıdır. Klinik nəzarətdə 1 il ərzində 2-dən çox spontan hemartroz epizodu, xroniki sinovit və ya artropatiya əlamətləri və ya başqa lokalizasiyalı spontan hemorragiyalar olarsa, profilaktik müşahidədə müalicənin kifayət qədər effektiv olmaması qənaətinə gəlinir.

Laborator nəzarətdə faktorun qanda səviyyəsi növbəti yeridilmədən öncə >1% olmalıdır. İnhibitor titrinin kontrolu (profilaktik müalicə ərzində titrin yaranması), farmakokinetik çalışmalar (VIII faktorun qanda maksimal və minimal həddi) aparılmalıdır.

Profilaktik müalicənin effektivliyinin səbəbləri:

- ▶ İnhibitorun yaranması
- ▶ Kifayət qədər doza və ya intervalın təyin olunmaması
- ▶ Profilaktik rejimə xəstə ya valideynlər tərəfindən sisteməlik əməl olunmaması
- ▶ Xəstənin individual xüsusiyyətləri (daha yüksək doza və ya daha az interval tələb olunan hallar)

Xəstələrin 20-25 yaşa qədər daimi profilaktik müalicə alması da vacibdir.

Klinik və laborator olaraq profilaktik müalicənin effektivliyi təsdiqini taparsa, dozanın artırılması və inyeksiyalar arasında intervalın azaldılması qərara alınır. Profilaktik müalicənin əsas məqsədi xəstələrin həyat keyfiyyətlərini yaxşılaşdırmaq olduğu üçün fiziki və sosial aktivliyi daha yüksək olan xəstələrdə dozanın standart dozadan daha çox və intervalın daha qısa olması mümkündür.

VIII və IX laxtalanma faktor preparatlarıyla profilaktik müalicədən başqa inhibitorlu hemofilialı xəstələrdə şuntlayıcı preparatlarla da profilaktika aparmaq mümkündür.

Son illər hemofilianın müalicəsində yeni nəsillə dərman preparatlarla (qeyri-faktor preparatlar) aparılan müalicədə profilaktik müalicə üsulu hesab olunur. Belə ki, bu preparatlar həftədə 1 dəfə, 2 həftədən bir, ayda 1 dəfə vurulmaqla hemostazı stabil saxlamaq məqsədilə dərmanına vurulur.

Müalicə

Hemofiliyalı xəstələrin müalicəsinə kompleks yanaşma fiziki və psixoloji sağlamlığı, həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır, ağırlaşmaların, ölüm hallarının azalmasına səbəb olur. Hemofiliyalı xəstələrin müşahidəsi və müalicəsi (*Cədvəl 6-12*) müxtəlif profilli mütəxəssislər qrupu ilə aparılmalıdır, o cümlədən hematoloq, pediatr, ortoped, stomatoloq, fizioterapevt, müalicəvi bədən tərbiyə (MBT) həkimi, psixoloq.

Hematoloq, ortoped və stomatoloq baxışı ildə 2 dəfədən az, digər mütəxəssislər – ildə 1 dəfədən az olmamalıdır. Bu mütəxəssislərin əsas məqsədi hemofiliyalı xəstələrin fiziki və psixi sağlamlığını saxlamaqdır.

Hemofiliyalı xəstələrin müşahidəsi ixtisaslaşdırılmış mərkəzə bağlı olmalıdır. Klinik formasından asılı olmayaraq xəstənin və onun gün ərzində müraciət etdiyi digər ixtisas həkimlərinin hemofiliyalı xəstələrlə iş təcrübəsi olan hematoloqla əlaqə yaratmaq imkanı olmalıdır.

Cədvəl 6. Hemofiliyanın müalicəsində istifadə olunan dərmanlar

Preparatın adı	Tərkibi, dozası	Təsir mexanizmi	İstifadəsinə göstəriş
<i>Octanate</i>	İnsan qanından alınan VIII laxtalanma faktoru, 250 BV, 500 BV, 1000 BV	Protrombindən trombinin, fibrin laxtasının yaranmasına kömək edir.	Hemofiliya A
Novoeyt (<i>Novoeight</i>)	Turoktokoq alfa, III nəsil rekombinant VIII Faktor, 250 BV, 500 BV, 1000 BV	Protrombindən trombinin, fibrin laxtasının yaranmasına kömək edir	Hemofiliya A
<i>Beriate</i>	İnsan qanından alınan VIII laxtalanma faktoru, 250 BV, 500 BV, 1000 BV	Protrombindən trombinin, fibrin laxtasının yaranmasına kömək edir.	Hemofiliya A
Vileyt (<i>Willate</i>)	İnsan qanından alınan VIII və von-Villebrand laxtalanma faktoru	VIII faktorun funksiyalarından əlavə trombositlərin adgeziyasını təmin edir.	Villebrand xəstəliyi və Hemofiliya A
Octanayn (<i>Octanine</i>)	İnsan qanından alınan IX laxtalanma faktoru	Aktivləşmiş IX faktor VIII faktorla birləşərək X faktorunu aktivləşdirir, sonuncu da protrombindən trombinin, fibrin laxtasının yaranmasına kömək edir. 500BV, 1000BV	Hemofiliya B
FEİBA	Antiinhibitor koagulyant kompleksi 500BV		İnhibitor forma hemofiliya, İTİ terapiya

Oktapleks (<i>Octaplex</i>)	II, VII, IX, X plazma faktorlarından ibarət hemostatik preparat, protrombin kompleksi 500 BV		Vitamin K-dan asılı (II, VII, IX, X) faktorların anadangəlmə və qazanılma defisiti
Novoseven	Eptakoq alfa-rekombinant aktivləşmiş VII faktor	Toxuma faktoru ilə birləşərək X faktoru aktivləşdirir.	Hemofiliya A və B – inhibitor forma Qansman trombasteniyası, trombositopatiyalar

Cədvəl 7. Yeni nəsil qeyri-faktor preparatlar

Hemlibra (Emisizumab)	Monoklonal anticisimlər 30mq/ 1ml 60mq/0.4ml 105mq/0.7ml 150 mq/1 ml	Aktivləşmiş IX faktoru X faktorla birləşdirir, VIII faktoru əvəz edir. Faktor deyil.	Hemofiliya A (inhibitorlu və inhibitorsuz)
Fitusiran	RNT-interferensiyası texnologiyası ilə əldə olunmuş preparatdır. Tətbiqinə dair çalışmalar hələ davam edir (<i>Phase 3</i>)	Qaraciyərdə antitrombinin sintezini blok edir.	Hemofiliya A və Hemofiliya B (inhibitorlu və inhibitorsuz)

Cədvəl 8. Avropa konsorsiumunun Hemofiliyanın müalicə protokoluna əsaslanan müalicə növləri cədvəli

Müalicə növləri cədvəli					
Əvəzedici terapiya					
Preparatın növü	İstifadəsinə göstəriş	Preparatın adı	Təsir mexanizmi	İstehsalçı	İstehsal mərhələsi
Əvəzedici rekombinat VWF faktoru	Villebrad xəstəliyi	Veyvondi Vonvendi	rvf (vonicoq alfa)	Takeda	Lisenzialı
Əvəzedici Plazma VWF faktoru	Villebrad xəstəliyi Hemofiliya A	Voncento	İnsanın VIII və fon Villebrand laxtalanma faktoru	CSL Behring	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Advate	İnsan VIII laxtalanma faktoru Octocog alfa	Takeda	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Adynovi Adynovate BAX885 TAX-660 SHP-660	PEQ- ilizə olunmuş rekombinat VIII faktor (rurioctocog alfa pegol)	Takeda	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Afstyla CSL627	Birzəncirli rVIII	CSL Behring	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Elocta Eloctate	rFVIIIc (efmorococog alfa)	Sobi	Lisenzialı

Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Esperoct N8-GP NNC 0129-0000-1003	rFVIII (turoctocog alfa pegol)	Novo Nordisk	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Jivi BAY 94-9027	rFVIII (damoctocog alfa pegol)	Bayer	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Kovaltry BAY 81-8937	Modifikasiya olunmamış tamölçülü rFVIII (octocog alfa)	Bayer	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Novoeight	Turoctocog alfa	Novo Nordisk	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Nuwiq	Rekombinat insan F VIII (simoctocog alfa human-cl-rhFVIII)	Octapharma	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	Refacto AF	Moroctocog alfa	Pfizer	Lisenzialı
Əvəzedici VIII faktor	Hemofiliya A	BIVV001	rFVIIIc-VWFD:D3-XTEN	Sonofi və Sobinin birgə istehsalı	Faza 3
Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	Alprolix	rFIXFc (eftrenocog alfa)	Sobi	Lisenzialı
Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	BeneflX	Nonacog alfa	Pfizer	Lisenzialı

Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	Idelvion	rFIX-FP / rekombinat IX faktor	CSL Behring	Lisenzialı
Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	Refixia / Rebinyn	Rekombinat FIX-GP (nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	Lisenzialı
Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	RIXubis	Nonacog gamma	Takeda	Lisenzialı
Əvəzedici IX faktor	Hemofiliya B	Dalcinonacog alfa (DalcA)	IX faktorun dərialtı yerləşdirmə növü	Catalyst Bioscience	Faza 2

Cədvəl 9. Şuntlayıcı preparatlar

Preparatın növü	İstifadəsinə göstəriş	Preparatın adı	Təsir mexanizmi	İstehsalçı	İstehsal mərhələsi
Şuntlayıcı	Hemofiliya A və B inhibitor forma	Sevenfact	Rekombinat F VIIa-jncw	LFB	ABŞ-da lisenziyalı
Şuntlayıcı	Hemofiliya A və B inhibitorsuz	Marzeptacog alfa (aktivləşmiş) MarzAA	rFVIIa-nın dərialtı yeridilmə növü	Catalyst Bioscience	Faza 3

Cədvəl 10. Qeyri-əvəzedici terapiya

Preparatın növü	İstifadəsinə göstəriş	Preparatın adı	Təsir mexanizmi	İstehsalçı	İstehsal mərhələsi
QƏT Bispesifik anticisimlər	Hemofiliya A inhibitorlu və inhibitorsuz	Hemlibra Emicizumab ACE-910	Bispesifik anticisim	Roche	Lisenzialı
QƏT Bispesifik anticisim	Hemofiliya A	Mim8	Bispesifik anticisim	Novo Nordisk	Faza 2
QƏT Bispesifik anticisim	Hemofiliya A	KY1049	Bispesifik anticisim	Kymab	Klinikadan əvvəlki tədqiqatlar
QƏT Bispesifik anticisim	Hemofiliya A	C NXT004 əvvəl NXT007	Bispesifik anticisim	Chugai	Klinikadan əvvəlki tədqiqatlar
QƏT Anti-TFYİ	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitorsuz	Concizumab	Anti-TFYİ	Novo Nordisk	Faza 3 Tədqiqatlar davam edir
QƏT Anti-TFYİ	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitorsuz	BAY 1093884	Anti-TFYİ	Bayer	Faza 2 Tromboz səbəbi ilə tədqiqatlar dayandırılıb
QƏT Anti-TFYİ	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitorsuz	PF- 06741086 Marstacimab	Anti-TFYİ	Pfizer	Faza 3 Yeridilmə başlayıb
QƏT Anti-TFYİ	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitorsuz	MQ1113	Anti-TFYİ	Green Cross	Faza 1

QƏT Anti-TFYİ	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitoruz	Fitusiran	Antitrombin kiçik interfezə edən	Sanofi Genzyme	Yeridilməsi bütün dünyada dayanıb
C zülalın aktiv inhibitoru	Hemofiliya A və B inhibitorlu, inhibitoruz	SerpinPC	C zülalın aktiv inhibitoru	Apcintex	Faza 1/2

TFYİ - toxuma faktoru yolunun inhibitoru

QƏT - qeyri əvəzedici terapiya

Cədvəl 11. Gen müalicəsi

Preparatın növü	İstifadəsinə göstəriş	Preparatın adı	Təsir mexanizmi	İstehsalçı	İstehsal mərhələsi
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	Roctavian Valoctogene	AAB5-huFVIII-SQ	BioMarin	Tədqiqi dayandırılıb
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	Roxaparvovec BMN-270	Vektor rAAV 2/6 istifadəsi ilə gen müalicəsi	Pfizer (öncədən Sangamo)	Faza 3
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	BAY-2599023 / DTX 201	AAVhu37FVIII istifadəsi ilə gen müalicəsi	Bayer	Faza ½
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	Spark- 8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200) kodlaşması BDD- FVIII	Spark	Faza 1/2
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	TAK-754 (əvvəllər BAX 888/SHP65)	AAB8 əsaslanmış gen terapiyası (BDD)- FVIII- X5 c variasiyaları ilə	Takeda	Klinik tədqiqat dayandırılıb

Gen müalicəsi	Hemofiliya A	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	AAB2/8-ə əsaslanmış gen terapiyası FVIII- V3 – variasiyasını kodlaşdırın	UCL/St.Jude	Faza 1
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	ET3	Hemopoetik kök hüceyrələrinin və lentivirus vektorunun istifadəsi ilə gen terapiyası	Expression Therapeutics	Faza 1
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	Spark-8016	Rekombinant qaraciyərə trop biomühəndis kapsid və kodon optimallaşdırılmış FVIII kodon ekspersiyası B-domen delesiya ilə	Spark	Faza 1/ 2
Gen müalicəsi	Hemofiliya A	YUVA-GT-F801	Autoloji QSK/ MSK lentivirusla modifikasiya olunmuş, FVIII kodlaşması	SGIMI	Faza 1
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	PF-06838435 Fidanacogene Elaparvovec (panee SPK-9001)	Padua-variasiya (AAV-Spark 100) (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer (əvvəlcədən Spark Therapeutics işlənilib)	Faza 3
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	AMT- 061	F IX Pauda –variasiyası ilə gen terapiyası (etranacogene dezaparvovec)	uniQure	Faza 3
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	AMT – 060	AAB5 vektoru ilə gen terapiyası FIX kodlaşması	uniQure	Faza 1 /2

Gen müalicəsi	Hemofiliya B	SB - FIX	Albumin lokusuna F IX integrasiyası ilə gen terapiyası	Sangamo	Faza 1 /2
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	FLT180a	FIX, AAB - Padua variyasiya kodlaşması	Freeline	Faza 1 /2
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	AAV2/8-LP1-FIX	Vektor AAV2/8-LP1-FIX	SJCRH	Faza 1
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	YUVA-GT-F901	Autoloji ÜSK/MCK, lentivirusla modifikasiya olunmuş, FIX kodlaşması	SGIMI	Faza 1
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	CB2679d-GT	Yeni AAB vektor ximeri, yüksək potensiallı F IX çatdırıcı	Catalyst Biosciences	Klinikadan əvvəlki tədqiqatlar
Gen müalicəsi	Hemofiliya B	TAK-748 (panee SHP648/ AskBio009/BA X 335)	AAB8-əsaslanmış gen terapiyası, FIX Padua variyasiyası istifadəsi ilə	Takeda	Klinik tədqiqatlar dayandırılıb

Cədvəl 12. Hüceyrə terapiyası

Preparatın növü	İstifadəsinə göstəriş	Preparatın adı	Təsir mexanizmi	İstehsalçı	İstehsal mərhələsi
Hüceyrə terapiyası	Hemofiliya A	SIG- 001	İkitərəkibli siferalar insan F VIII ekspresiya edən insan hüceyrələrini inkapsulyasiya edən	Sigilon Therapeutics	Faza1/2

Ədəbiyyat

1. “Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol. B., 2011
2. Əlizadə G.Ə., Yusifova N.Y., Axundova F.M., Əfəndiyeva S.V., Qədimova E.Ə. “Hemofiliyalı xəstələrdə profilaktik müalicə” Tədris metodik vəsait” Bakı 2020.
3. British Society for Haematology - www.b-s-h.org.uk/
4. European Hematology Association - www.ehaweb.org/
5. Fred S. Schiffman. Hematologic pathophysiology - New York, 2000, 448 p.
6. Ginzburg Y, Rivella S. beta-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011; 118(16):4321-4330.
7. Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol. 2015. https://www.isim.az/upload/File/reports/88_Hemofiliya.pdf
8. Qədimova E.Ə., Yusifova N.Y., Əlizadə G.Ə., Əfəndiyeva S.V., Hüseynov Q.A., Əfəndiyeva G.M. “İnhibitorlaağırlaşmış hemofiliya xəstəliyi” Metodik göstərişlər, Bakı 2021
9. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, Scholzen T, Chadburn A, Liu Y, Kernbach M, Baron-Luhr B, Porotto M, de Sousa M, Rachmilewitz E.A, Hood J.D, Cappellini MD, Giardina PJ, Grady RW, Gerdes J, Rivella S. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood* 2008; 112(3): 875-885.
10. Marie E. Wood, Paul A.Bunn. Hematology/ oncology secrets. 2001, 560 p.
11. Model B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86(6):480-487.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98(6):883-844.
13. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction ther
14. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron

regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation.

15. О.А.Рукавицына “Рациональная фармакотерапия в гематологии” Москва, 2021
16. Steinberg MN, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nded. New York: Cambridge University Press, 2009.
17. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, Lee YT, Goodnough JB, Harandi O, Ganz T, Paulson RF, Miller JL. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood* 2009; 114(1):181-186.
18. Tanno T, Rabel A, Lee YT, Leitman SF, Miller JL. Expression of growth differentiation factor 15 is not elevated in individuals with iron deficiency secondary to volunteer blood donation. *Transfusion* 2010;50 (7): 1532-1535
19. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115(22):4331-4336
20. Бетти Сисла. Руководство по лабораторной гематологии. Перевод с английского под общей редакцией А.И. Воробьева 2011, 352с.