

VILNIAUS UNIVERSITETAS

SONATA ŠAULYTĖ-TRAKYMIENĖ

SAŃARIŲ PAŖEIDIMO DĖL KRAUJAVIMO
VERTINIMAS HEMOFILIJA SERGANTIEMS VAIKAMS TAIKANT
SKIRTINGUS GYDYMO BŪDUS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2013

Disertacija rengta 2006–2012 metais Vilniaus universitete.

Šioje disertacijoje remiamasi tyrimais, atliktais Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale Lietuvoje ir Aarhus universiteto ligoninėje Danijoje (*Access to Insight* stipendija, vadovas Jørgen Ingerslev, MD, DMSc).

Moksliniai vadovai:

prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B), 2006-10-01–2010-07-09

doc. dr. Lina Ragelienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B), 2010-07-10–2012-12-18

Turinys

Santrumpos	4
1. Įvadas	6
1.1 Hemofilijos priežiūra Lietuvoje.....	6
1.2 Sąnarių pažeidimo vertinimas hemofilija sergantiems pacientams	7
2. Tyrimo tikslas ir uždaviniai	10
3. Literatūros apžvalga	13
3.1 Bendrosios žinios apie hemofiliją.....	13
3.2 VIII ir IX krešėjimo faktorių vaidmuo hemostazės procese.....	15
3.3 Hemofilijos klinika ir įprasta eiga	15
3.3.1 Kraujavimo vietos ir pobūdis.....	15
3.3.2 Kraujavimo fenotipų įvairovė	17
3.4 Sąnarių pažeidimas dėl kraujavimo	18
3.4.1 Kraujavimo į sąnarius priežastys.....	18
3.4.2 Sąnarių pažeidimo dėl kraujavimo patogenezė.....	19
3.4.3 Pažeisti audiniai: sinovinis audinys, kremzlė ir subchondrinis kaulas.....	22
3.4.4 Sąnarių pažeidimo dėl kraujavimo klinikinė eiga.....	25
3.5. Hemofilijos gydymas: pakaitinė terapija krešėjimo faktoriais ir jos įtaka sąnariams	27
3.5.1 Pakaitinės terapijos principai	27
3.5.2 Profilaktika – įrodymais pagrįstas gydymas.....	29
3.5.3 Epizodinis gydymas.....	35
3.5.4 Naujos hemofilijos gydymo galimybės	45
3.6 Kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo vertinimas.....	46
3.7 Sergančiųjų hemofilija priežiūros plėtra Lietuvoje	50
4. Tiriamieji ir tyrimo metodika	53
4.1 Hemofilija sergančių pacientų duomenų bazės sudarymas Lietuvoje.....	53
4.2 Sąnarių būklės įvertinimas sunkia hemofilija sergantiems pacientams....	56
4.3 Statistinė duomenų analizė	59
5. Rezultatai	60
5.1 Demografinių duomenų ir pakaitinio gydymo krešėjimo faktorių koncentratais analizė.....	60
5.2 HJHS panaudojimo tinkamumo įvertinimas.....	73
5.3 Palyginamasis sąnarių pažeidimo įvertinimas	77
6. Rezultatų aptarimas	84
6.1 Hemofilija sergančių pacientų demografiniai duomenys ir gydymo pokyčiai.....	84
6.2 HJHS tinkamumas epizodiškai gydytiems vaikams	96
6.3 Kraujavimų profilaktikos reikšmė	104
7. Išvados	108
8. Publikacijos disertacijos tema	113
9. Literatūra	116
10. Priedai	131

Santrumpos

AF – audinių faktorius

AFKI – audinių faktoriaus kelio inhibitorius (angl. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*)

AT – antitrombinas

BV – Bethesda vienetai

F – faktorius

FVIII – VIII kraujo krešėjimo faktorius

FIX – IX kraujo krešėjimo faktorius

GK – gyvenimo kokybė

HSŽ – hemofilija sergantys žmonės

HJHS – Hemofilijos pažeistų sąnarių būklės vertinimo metodas (angl. *Haemophilia Joint Health Score*)

HGC – hemofilijos gydymo centrai

IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *Interquartile range*)

IL-6 – interleukinas 6

IL-1 β – *beta* 1 interleukinas

IPSG – Tarptautinė profilaktikos tyrimų grupė (angl. *International Prophylaxis Study Group*)

JA – judesių amplitudė

KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius

KFK – krešėjimo faktorių koncentratas

LŽSHA – Lietuvos žmonių, sergančių hemofilija, asociacija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NHR – Nacionalinis hemofilijos registras

NNF α – *alfa* navikų nekrozės faktorius

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

PHF – Pasaulinė hemofilijos federacija

PI – pasikliautinis intervalas

PedNet – Europos pediatrių tinklas hemofilijos gydymui (angl. *European Paediatric Network for Haemophilia Management*)

RKT – randomizuotas kontroliuojamas tyrimas

SN – standartinis nuokrypis

TLM – tarpląstelinė medžiaga

TM – trombomodulinas

TV – tarptautiniai vienetai

VLK – Valstybinė ligonių kasa

VPC – visapusiškos priežiūros centrai

VWF – von Willebrand faktorius

1. Įvadas

1.1 Hemofilijos priežiūra Lietuvoje

Hemofilija – tai reta paveldima kraujo krešėjimo liga, kurią sukelia su X chromosoma susijęs recesyvinis VIII arba IX kraujo krešėjimo faktoriaus trūkumas. Netinkamai gydoma ji gali sukelti lėtines ligas ir visą gyvenimą trunkančią negalią (1). Hemofilijos gydymo pagrindas yra pakaitinė terapija, kurios metu skiriamas trūkstamo kraujo krešėjimo faktoriaus koncentratas (KFK). Per paskutinius 50 metų atsiradę nauji hemofilijos gydymo metodai pakeitė hemofilija sergančių žmonių (HSŽ) prognozes. Natūrali sunkios hemofilijos formos eiga, kuri 90 proc. pacientų pasireiškėdavo kraujavimu į sąnarius ir hemofilinės artropatijos išsivystymu (2), kardinaliai pasikeitė profilaktiškai pradėjus naudoti kraujo KFK. Profilaktika – tai planuotas reguliarus KFK skyrimas siekiant išvengti kraujavimo (3). Taigi šiuo metu pagrindinis hemofilijos gydymo tikslas – kraujavimo į sąnarius prevencija. Dabar hemofilija sergantis žmogus gali gyventi įprastą gyvenimą nebijodamas dėl kraujavimo į sąnarius, o jo gyvenimo trukmė tokia pat kaip ir normalios populiacijos (4-6). Profilaktinio gydymo privalumai pateikti keliais ilgalaikiais retrospektyviniais stebėjimo tyrimais, atvejų aprašymais ir palyginamosiomis studijomis, o galutinai įrodyti atlikus prospektyvinius randomizuotus kontroliuojamus multicentrinius tyrimus (7-23). Dabar yra gerai žinoma, kad optimalus gydymas, t. y. ankstyva profilaktika skiriant pakaitinę terapiją KFK, nulemia geresnę ligos išėitį nepaisant to, kokiais kriterijais ji vertinama: kraujavimų į sąnarius ar gyvybei pavojingų kraujavimų dažniu (24), fiziniu, radiologiniu ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimais nustatyta artropatija (25) ar HSŽ gyvenimo kokybe (26). Pirminė profilaktika laikoma pirmo pasirinkimo gydymo metodu ir ją nuo 1994 m. rekomenduoja Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) bei Pasaulinė hemofilijos federacija (PHF) (27). Tačiau Lietuvoje 2007 m. HSŽ, ypač vaikų, medicininė priežiūra buvo neadekvati ir nekoordinuota lyginant su šiuolaikiniais, kitose Europos šalyse taikomais standartais (28, 29). Taigi, kaip atsakas į didelius ir greitus

hemofilijos gydymo pokyčius, buvo imtasi iniciatyvos ir susikoncentruota į jaunesnius nei 18 m. pacientus, sergančius hemofilija, siekiant pagerinti jų gydymą ir stebėseną Lietuvoje.

Pirmieji žingsniai, siekiant pagerinti HSŽ priežiūrą Lietuvoje, buvo žengti prieš daugiau nei dešimtmetį. 1994 m., bendradarbiaujant giminingiems centrams Malmėje ir Klaipėdoje (Švedija ir Lietuva), buvo atliktas atitinkamų pacientų kohortų palyginamasis tyrimas. Tyrimo rezultatai parodė, kad Lietuvoje hemofilija sergantiems pacientams reikia intensyviau taikyti pakaitinę terapiją KFK ir tai pradėti jaunesniame amžiuje (30). Deja, bandymas sudaryti hemofilija sergančiųjų registrą Klaipėdoje nebuvo baigtas. Po kelerių metų (1998 m.) atliktas tyrimas, apėmęs 80 proc. HSŽ Lietuvoje ir įvertinęs jų fenotipinius ir genotipinius duomenis, kurie, tikėtasi, pagerins hemofilijos medicininę priežiūrą Lietuvoje ir bus pagrindas Nacionaliniam hemofilijos registrui (NHR) sudaryti (31). Nepaisant pastangų ir NHR būtinybės tuo metu sudaryti registro nepavyko, tačiau dauguma gautų genetinių tyrimų duomenų buvo panaudoti diagnostikos ir gydymo tikslais ir turėjo labai didelės įtakos hemofilijos medicininės priežiūros raidai Lietuvoje. 2007 m. išleistos hemofilijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos Baltijos šalyse. Norint pradėti taikyti šias rekomendacijas klinikinėje praktikoje, pirmiausia reikėjo surinkti informaciją apie HSŽ demografiją, bazinį krešėjimo faktorių kiekį kraujyje, KFK sunaudojimą ir objektyvius klinikinės išeities duomenis. Todėl siekiant dokumentuoti dabartinę hemofilijos priežiūros situaciją ir įdiegti profilaktiką, nuspręsta surinkti tikslius ir išsamius visų Lietuvos pacientų iki 18 m., sergančių hemofilija, duomenis įtraukiant ir tuos, kurie nėra gydomi.

1.2 Sąnarių pažeidimo vertinimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilijai būdingas visą gyvenimą trunkantis dažnas spontaniškas arba dėl traumos prasidėjęs kraujavimas. Apie 90 proc. kraujavimo atvejų HSŽ būna kaulų ir raumenų sistemoje ir 80 proc. iš jų sudaro kraujavimas į sąnarius

(32). Per tam tikrą laiką pasikartojantis kraujavimas į sąnarius sukelia negrįžtamus sąnarių pažeidimus ir hemofilinės artropatijos išsivystymą. To galima išvengti taikant pakaitinę terapiją trūkstamu kraujo KFK, t. y. naudojant prevencinę gydymo schemą, vadinamą profilaktika (3). Nesant galimybei taikyti profilaktinį gydymą, pasirenkamas epizodinis gydymas, kai kraujuojant skiriamas trūkstamas kraujo KFK, kurio dozė yra pakankama siekiant sustabdyti kraujavimą. Taikant epizodinį gydymą, neįmanoma kontroliuoti pasikartojančio kraujavimo į sąnarius ir apsaugoti juos nuo negrįžtamų pažeidimų, t. y. hemofilinės artropatijos išsivystymo. Kaulų ir raumenų sistemos pažeidimas, kaip pasikartojančių hemartrozių paseka, yra svarbus kriterijus vertinant hemofilijos gydymo veiksmingumą ir išėitis. Dėl šios priežasties kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo įvertinimas naudojant standartizuotus fizinius sąnarių būklės vertinimo metodus yra labai svarbus HSŽ, ypač vaikams. Lėtinių pokyčių, kuriuos sukelia pasikartojantis kraujavimas į sąnarius, požymių dokumentavimas yra reikalingas ir gali turėti reikšmės vertinant įvairių gydymo metodų veiksmingumą (33, 34). Anksčiau vertinant vaikų ir suaugusiųjų kaulų ir raumenų sistemos pokyčius buvo naudojama keletas skirtingų vertinimo sistemų (35-38). Tačiau pradėjus taikyti profilaktiką ir prioritetu laikant sveikų sąnarių išsaugojimą ir pasikartojančių hemartrozių prevenciją, senesnėms vertinimo sistemoms pritrūko jautrumo nustatant ankstyvuosius sąnarių pažeidimo požymius bei vertinant sąnarių būklės pokyčius vaikams (34, 37, 39). Neseniai tarptautinė ekspertų grupė sukūrė naują hemofilijos pažeistų sąnarių būklės vertinimo metodą (angl. *Haemophilia Joint Health Score*, angl. santr. HJHS) (40, 41). Tai buvo pirmasis standartizuotas, labai jautrus, patikimas ir pagrįstas fizinis sąnarių įvertinimo metodas hemofilija sergantiems vaikams. Tačiau akivaizdi jo nauda nustatyta tik profilaktiškai gydomiems vaikams (42-44), o kokia nauda ir rezultatai tiems, kuriems taikomi epizodinio gydymo principai, nebuvo žinoma.

Pakaitinė terapija VIII ir IX kraujo KFK kraujavimo epizodų metu buvo standartinis gydymas, taikomas Lietuvoje hemofilija sergantiems vaikams.

Sąnarių pažeidimas neišvengiamas asmenims, kurie gydyti tik kraujavimo epizodų metu. Tačiau kokiame amžiuje pasireiškia artropatijos požymiai, nėra žinoma. Pasikartojančių hemartrozių ilgalaikis poveikis susijęs su sąnarių pažeidimu, kurio rizika didėja proporcingai kraujavimo epizodų skaičiui (45). Tačiau yra prieštaringų įrodymų, teigiančių, kad sąnarių pažeidimas gali išsivystyti ankstyvame amžiuje, kai įvyksta santykinai nedaug kraujavimo epizodų (7, 46). Be to, remiantis MRT duomenimis, nustatyta, kad galimos subklinikinės hemoragijos į sąnarius, tai irgi sukelia sąnarių pažeidimą (14, 47-49). Šių ankstyvų ir subtilių pokyčių klinikinės pasekmės iki šiol nėra aiškios, net jei jų atsiradimas ir būtų siejamas tik su tam tikru pacientų pogrupiu (49-51). Remiantis klinicine patirtimi ir pastebėjimais, kad minimalūs sąnarių pokyčiai fizinio tyrimo metu aptinkami mažiems vaikams (tiems, kuriems taikomas tik epizodinis gydymas), iškelta hipotezė, kad nepaisant to, kad hemofilinės artropatijos vystymasis yra ilgalaikis, besitęsiantis procesas vaikystės laikotarpiu ir suaugusiųjų amžiuje (45), reikšmingiausi pokyčiai išryškėja intensyvaus vaiko augimo laikotarpiu, t. y. nuo 10 metų ir vėliau.

Įrodyta, jog profilaktika pagerina sąnarių pažeidimo išėtis (52), tačiau ilgalaikių palyginamųjų kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo išėičių tyrimų, atsižvelgiant į įvairius gydymo metodus, atlikta nepakankamai (53). Be to, HJHS, kaip naujas sąnarių būklės įvertinimo metodas HSŽ, turėjo būti taikytas ilgiau ir įvertintas įvairiose pacientų populiacijose. Palyginamasis klinikinių išėičių tyrimas naudojant HJHS metodą pacientams, gydytiems profilaktiškai, lyginant su epizodiškai gydytais pacientais, galėtų suteikti duomenų apie ankstyvuosius ir vėlyvuosius sąnarių pažeidimo požymius vaikams vertinant pagal HJHS skalę. Remiantis šiomis žiniomis nuspręsta įvertinti fizinę sąnarių būklę naudojant HJHS metodą hemofilija sergantiems vaikams ir paaugliams atsižvelgiant į amžių, kai vystosi kaulų ir raumenų sistemos pokyčiai, ir taikomą gydymo metodą.

2. Tyrimo tikslas ir uždaviniai

Tyrimo tikslas – įvertinti Lietuvos vaikų, sergančių hemofilija, demografinius duomenis, gydymą bei nustatyti kaulų ir raumenų sistemos pažeidimą siekiant pagerinti šių pacientų ištyrimą, gydymą ir stebėseną.

Tyrimo uždaviniai:

1. Sudaryti Lietuvos iki 18 m. pacientų, sergančių hemofilija, duomenų bazę: išnagrinėti ir aprašyti demografinius, ligai specifinius pagrindinius laboratorinius duomenis (bendras pacientų skaičius, pasiskirstymas pagal amžių, ligos sunkumą, VIII/IX faktorių mutacijų aprašymas, inhibitorių dažnis 2008–2011 m.) ir sergamumą 1992–2011 m.
2. Įvertinti metinį sunaudojamą KFK kiekį pacientams, sergantiems sunkia hemofilijos forma 2003–2008 m.
3. Pateikti gydymo pokyčius nuo 2007 m.
4. Nustatyti sunkia hemofilijos forma sergančių pacientų kaulų ir raumenų sistemos pokyčius:
 - a) taikyti naują hemofilijos pažeistų sąnarių būklės įvertinimo metodą (angl. santr. HJHS) ir nustatyti jo panaudojimo tinkamumą epizodiškai gydytiems pacientams;
 - b) įvertinti dėl kraujavimo išryškėjusį sąnarių pažeidimo vystymąsi pagal HJHS skalę vaikystėje ir brendimo laikotarpiu akcentuojant amžių, kai vystosi kaulų ir raumenų sistemos pokyčiai;
 - c) įvertinti kaulų ir raumenų sistemos pažeidimus sergantiems sunkia hemofilijos forma ir gydytiems kraujavimų metu, palyginti jų fizinę sąnarių būklę su to paties amžiaus pacientais, kuriems nuo mažų dienų buvo taikomas profilaktinis gydymas.

Aktualumas

Hemofilija – tai reta genetiškai determinuota liga, trunkanti visą gyvenimą ir sukelianti negalią. Ją sunku kontroliuoti ir tam reikia medicininės priežiūros specializuotuose gydymo centruose (54). Dėl hemofilijos retumo ir fenotipinio heterogeniškumo, svarbiausia yra sukurti vieną patikimą pacientų registracijos duomenų bazę, kurioje būtų pateikiami svarbūs epidemiologiniai Lietuvos hemofilijos duomenys. Tai galėtų būti svarbus duomenų šaltinis stebint pacientų hemofilijos įprastą eigą, gydymą ir komplikacijas. Tikslių ir išsamių duomenų apie hemofilija sergančius vaikus surinkimas labai naudingas medicinos ekspertams ir sveikatos priežiūros specialistams gydymo, statistikos, ekonomiais ir mokslinių tyrimų tikslais, be to, tai būtų pagrindas ateityje sudaryti NHR.

Hemofilijai gydyti skiriant pakaitinę terapiją reikalingi labai brangūs KFK ir lygiagrečiai vykdoma atitinkama stebėseną siekiant užtikrinti gydymo veiksmingumą. Vakarų šalyse hemofilijos priežiūros metodai buvo sukurti remiantis kruopščia daugelio metų ligos išeičių dokumentacija ir analize. Mūsų šalyje tokių duomenų apie pagrindinę ligos išeitį – HSŽ sąnarių būklę nebuvo. Hemofilijos gydymo veiksmingumas taip pat niekada nevertintas. Kitų sričių tyrimai leido daryti prielaidą, kad kasdienėje praktikoje naudojami standartizuoti ligos išeičių įvertinimo metodai leidžia pagerinti sergančiųjų priežiūros kokybę (55). Naujo standartizuoto metodo, skirto įvertinti hemofilija sergančių pacientų sąnarių būklę, įdiegimas yra labai svarbus siekiant nustatyti esamo gydymo principų veiksmingumą ir būti pasirengusiems stebėti vaikus bei jų sąnarių būklę pradėjus naują gydymo metodą remiantis Baltijos šalių hemofilija sergančių pacientų gydymo ir priežiūros rekomendacijomis. Be to, KFK suvartojimo analizė gali padėti gydytojams optimizuoti faktorių naudojimą ir planuoti jų poreikį ateityje. Kadangi hemofilija yra reta liga, tiek demografiniai, tiek klinikinės išieities duomenys svarbūs ne tik pradėti naują hemofilijos gydymo periodą Lietuvoje, bet gali būti naudingi tarptautiniam

bendradarbiavimui ir tyrimams, nes vieno centro ir net vienos šalies galimybės pateikti patikimus hemofilijos tyrimų duomenis yra ribotos (56, 57).

Naujumas

Tikslių ir patikimų duomenų apie jaunesnių nei 18 m. hemofilija sergančiųjų populiacijos dydį ir pasiskirstymą Lietuvoje nebuvo. Dar mažiau buvo žinoma apie ligos ir gydymo komplikacijų dažnį. Tai pirmasis išsamus nacionalinis jaunesnių nei 18 m. HSŽ tyrimas, apimantis demografinius duomenis, ligos specifinius rodiklius, gydymo metodus ir kaulų bei raumenų sistemos būklę.

HJHS yra naujas, neseniai sukurtas ir patvirtintas tarptautinis sąnarių pažeidimo hemofilija sergantiems berniukams nuo 4 iki 18 m. įvertinimo metodas (42, 44). Tačiau, kaip naujas sąnarių būklės įvertinimo metodas, siekiant nustatyti jo pritaikomumą ir naudingumą klinikinėje praktikoje ir tyrimuose, jis turėjo būti taikytas įvairiose pacientų populiacijose. Šis tyrimas yra pirmasis, kuriame standartizuotas klinikinių išeičių vertinimo metodas panaudotas nustatant kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo būklę pacientams, kuriems išimtinai taikytas tik gydymas kraujavimų metu. Tai pirmasis tyrimas, kuriame standartizuotas klinikinių išeičių nustatymo metodas panaudotas vertinant sąnarių pažeidimus skirtingose gydymo grupėse siekiant pateikti naujų žinių apie HJHS skalės balų interpretavimą lyginant sveikų ir pažeistų sąnarių būklę. Be to, dauguma duomenų apie profilaktinį ir epizodinį gydymą gauti tik iš klinikinių tyrimų. Ilgalaikių tyrimo duomenų iš realaus gyvenimo trūko.

3. Literatūros apžvalga

3.1 Bendrosios žinios apie hemofiliją

Hemofilija yra įgimta, su X chromosoma paveldima kraujavimo liga, kurią sukelia VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (FVIII) (hemofilija A) arba IX faktoriaus (FIX) (hemofilija B) trūkumas. Trūkumas atsiranda dėl atitinkamo krešėjimo faktoriaus (FVIII arba FIX) geno mutacijos, kuris lokalizuotas X chromosomos ilgojo peties gale (58, 59). Tiek hemofilija A, tiek hemofilija B yra sukeltos šimtų įvairių skirtingų mutacijų, pažeidžiančių visus FVIII ir FIX genų regionus. FVIII arba FIX krešėjimo faktoriaus aktyvumo sumažėjimas sąlygoja normaliai hemostazei nepakankamą trombino susidarymą ir kraujavimo riziką.

Hemofilija yra reta liga, kur naujų atvejų dažnumas pasaulyje yra 1 iš 5–10 000 (hemofilija A) ir 1 iš 30 000 (hemofilija B) gyvų gimusių berniukų (54, 60-62). Ji aptinkama visose etninėse, socialinėse, ekonominėse grupėse ir geografinėse vietovėse nesant jokios nustatytos rizikos grupės (63). Hemofilija A yra 4–5 kartus dažnesnė nei hemofilija B ir sudaro 80–85 proc. visos hemofilija sergančiųjų populiacijos (58, 64-66). Nepaisant to, kad hemofilija yra reta liga, tai yra dažniausiai pasitaikantis paveldimas kraujavimo sutrikimas. Kartu su von Willebrand liga (VWL), pirminės hemostazės sutrikimo ir antrinio FVIII defekto, šios ligos sudaro nuo 95 proc. iki 97 proc. visų paveldimų krešėjimo faktorių trūkumų (67).

Hemofilija beveik išimtinai serga vyrai iš motinos pusės, o moterys yra ligos nešiotojos. Paprastai sergantis berniukas paveldi mutavusį geną iš motinos nešiotojos, tačiau tiek FVIII, tiek FIX genai turi polinkį naujoms mutacijoms atsirasti, todėl apie 1/3 visų atvejų sudaro sporadinės genų mutacijos, kai giminėje nėra buvę hemofilijos atvejų (58, 62).

Hemofiliją reikėtų įtarti, kai vaikystėje greitai susidaro mėlynės, būna spontaniškas kraujavimas (be aiškios / žinomos priežasties), ypač į sąnarius, raumenis ir minkštuosius audinius, taip pat po traumos ar chirurginės intervencijos. Diagnozė patvirtinama krešėjimo faktorių tyrimu, kuriuo

nustatomas FVIII ar FIX trūkumas. Kokiame amžiuje diagnozuojama hemofilija, gali priklausyti nuo ligos sunkumo ir šeimos anamnezės (58). Kai šeimoje yra buvę hemofilijos atvejų, liga dažniausiai yra diagnozuojama naujagimystės laikotarpiu. Jeigu tai sporadinis atvejis, daugumai sunkia forma sergančių vaikų liga diagnozuojama iki vienerių metų (68).

Hemofilija pasireiškia lengva, vidutine ir sunkia formomis (1 lent.). Hemofilijos A ir B sunkumas klasifikuojamas pagal FVIII ar FIX likutinį endogeninį aktyvumą: sunki (<0,01 TV/ml, arba <1 proc.), vidutinė (0,01–0,05 TV/ml, arba 1–5 proc.) arba lengva (>0,05–0,4 TV/ml, arba >5–40 proc.) (69, 70). Kraujavimo rizika yra dažniausiai susijusi su krešėjimo faktorių aktyvumu, kaip parodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Ligos sunkumo klasifikacija ir kraujavimo pobūdis (70)

Sunkumas	Krešėjimo faktoriaus aktyvumas (TV/ml, arba proc.)	Kraujavimo epizodai
Lengva	>0,05–0,40, arba >5–40 normos	Sunkus kraujavimas po didelės traumos arba chirurginės intervencijos, spontaninis kraujavimas retas
Vidutinė	0,01–0,05, arba 1–5 normos	Pavieniai spontaninio kraujavimo atvejai; užsitęsęs arba sunkus kraujavimas po traumos ar chirurginės intervencijos
Sunki*	<0,01, arba <1 normos	Spontaninis kraujavimas, daugiausia į sąnarius ir raumenis, dažniausiai nesant jokio nustatyto hemoragiją sukeliančio veiksnio

Pastaba. Normalus FVIII ir FIX aktyvumas kraujo plazmoje yra 0,5–1,5 TV/ml, arba 50–150 proc.

*<2 proc. FVIII aktyvumas kartais priskiriamas sunkiai formai

3.2 VIII ir IX krešėjimo faktorių vaidmuo hemostazės procese

Vykstant normaliam kraujo krešėjimui dalyvauja trylika skirtingų baltymų (krešėjimo faktorių), kurie veikdami kartu suformuoja hemostazinį krešulį. FVIII ir FIX yra būtini trombino susidarymui ant trombocitų paviršiaus. FX aktyvavimas per audinių faktoriaus (AF) ir aktyvinto FVII kelią (AF/FVIIa) negali kompensuoti FVIII ir FIX trūkumo, t. y. aktyvinto FX (FXa) susidarymas veikiant AF/FVIIa kompleksui negali pakeisti FXa susidarymą veikiant aktyvintiems FIX/FVIII (FIXa/FVIIIa), kadangi šie du kompleksai veikia skirtingų ląstelių paviršiuose (71, 72). Hemofilijos atveju trūkstant FVIII ir FIX hemostazė yra pažeista, kadangi nesusidaro vidinė tenazė, todėl didelis trombino kiekis nesigamina ant trombocitų paviršiaus (1 pav.). Taigi, hemofilija yra būtent trombino susidarymo sutrikimas dėl pažeisto FX aktyvacijos ant trombocitų paviršiaus (72). Kitaip tariant, HSŽ kraujuoja todėl, kad jų hemostazės sistema negali amplifikuoti ir propaguoti trombino gamybos. Be to, kadangi HSŽ yra priklausomi nuo AF keliu susidarančio trombino, AF/FVIIa komplekso slopinimas cirkuliuojančiais audinių faktoriaus kelio inhibitoriais (AFKI) ir antitrombinu (AT) taip pat gali sąlygoti hemofilija sergančiųjų polinkį į kraujavimą, nes dėl to susidaręs FXa kiekis yra nepakankamas, kad pasigamintų trombino tiek, kiek reikia kraujavimui sustabdyti (71, 73).

3.3 Hemofilijos klinika ir įprasta eiga

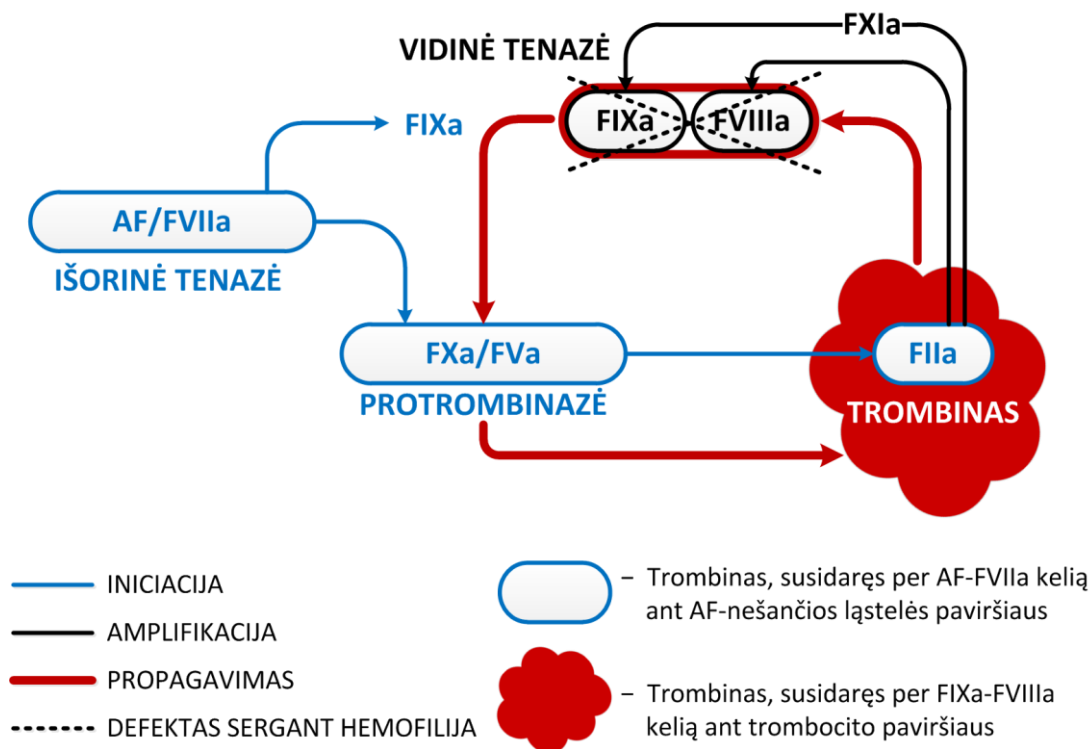
3.3.1 Kraujavimo vietos ir pobūdis

Hemofilija sergantiems pacientams būdingi įvairiai pasireiškiantys spontaniški ar dėl menkos traumos prasidėję kraujavimai. Be to, jų pobūdis laikui bėgant gali kisti. Diapazonas gali būti nuo gyvybei pavojingo intrakranijinio kraujavimo ar kraujavimo į vidaus organus ir lengvesnių, tokių kaip mėlynių susidarymas ar kraujavimas į gleivines (74). Nors polinkis kraujuoti ir kraujavimo fenotipų įvairovė gali būti heterogeniški (75), dažniau

ir daugiau kraujuoja tie sunkia hemofilijos forma sergantys pacientai, kurių endogeninio FVIII/FIX liekamasis aktyvumas praktiškai nenustatomas ($<0,01$ TV/ml, arba <1 proc.). Vidutine ar lengva hemofilija sergantiems asmenims kraujavimas pasireiškia retai ir dažniausiai būna po traumos ar invazinių procedūrų. Kraujavimas į sąnarius yra išskirtinis hemofilijos požymis, tačiau nebūdingas naujagimiams (58). Tai pasireiškia vaikui augant ir didėjant jo mobilumui ir išlieka visą augimo laikotarpį ir suaugus.

Sąnarių hemoragijos arba intrasąnarinis kraujavimas (hemartrozė) sudaro apie 80–90 proc. nuo visų kraujavimų sunkia hemofilija sergančių pacientų (76-80). Kraujavimas į sąnarius pasireiškia spontaniškai ir dažnis svyruoja nuo 25–30 iki 50 kartų per metus (17, 18, 62, 81-83). Tai sukelia lėtinius sąnarių pažeidimus 90 proc. sunkia hemofilija sergančių asmenų (2). Ankstyvas kraujavimas į sąnarius dažniausiai pastebimas kartu su sąnarių mobilizavimu vaikui pradėjus šliaužioti arba vaikščioti, t. y. pirmaisiais gyvenimo metais (8, 84-86), tačiau pacientų amžius, kai pasireiškia pirmasis kraujavimas, gali varijuoti ir yra aprašytas nuo 0,2 iki 5,8 m. (12, 86, 87), bet dažniausiai tai įvyksta 1,2 ir 2 m. vaikams (68, 88). Pasikartojantys kraujavimai į tą patį sąnarį laikui bėgant sukelia progresuojantį sąnarių pažeidimą ir hemofilinės artropatijos, kuriai būdinga sinovijos hipertrofija, kremzlės pažeidimas, sąnarinio tarpo susiaurėjimas ir subchondriniai kaulų pakitimai (89), išsivystymą. Hemofilinė artropatija yra labai dažna, didžiausią liguistumą lemianti hemofilijos komplikacija (90). Dėl šios priežasties šios ligos prevencija yra pagrindinis hemofilijos gydymo tikslas.

Ilgą laiką buvo manoma, kad hemofilija A ir B kliniškai nesiskiria, tačiau dabar nustatyta, kad hemofilija B yra santykinai lengvesnė liga, kuriai būdinga mažesnė kraujavimo rizika nei hemofilijai A, todėl ji dažniau diagnozuojama vėlesniu gyvenimo laikotarpiu (58, 65).



1 pav. Supaprastinta ląstelinio kraujo krešėjimo modelio schema

Pastaba. Pažymėtina, kad keletas hemostazės sistemai priklausančių faktorių nėra įtraukti.

3.3.2 Kraujavimo fenotipų įvairovė

Kraujavimo dažnis ir sunkumas yra geriausi hemofilijos kraujavimo fenotipo požymiai (17). Klinikinė eiga ir kraujavimo fenotipas labiausiai priklauso nuo endogeninio krešėjimo faktoriaus aktyvumo, tačiau yra sunkia hemofilija sergančių pacientų, kuriems kraujavimas pasireiškia mažiau, negu tikėtina. Ankstesni tyrimai ir klinikinė patirtis rodo, kad iki 10–15 proc. pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rezultatai rodo sunkią hemofilijos formą, gali nepatirti spontaninių kraujavimų ir kliniškai liga pasireiškia kaip vidutinė ar lengva hemofilija (8, 91). Šie skirtumai gali pasireikšti skirtinga kraujavimo pradžia ir dažniu, gydymo poreikiu ir hemofilinės artropatijos išsivystymu. Tokiems pacientams pirmieji kraujavimai kartais gali prasidėti vėliau, septintaisiais gyvenimo metais (86). Nėra aišku, kodėl kai kuriems sunkia hemofilija sergantiems pacientams būna lengvesni kraujavimo epizodai, o

kitiems, turintiems vidutinę faktoriaus koncentraciją kraujyje, pasireiškia sunkios ligos formos fenotipas. Žinant hemostazės sistemos sudėtingumą, tikėtina, kad kraujavimo fenotipas priklauso nuo daugelio faktorių ir jį sąlygoja ne tik atitinkamo krešėjimo faktoriaus aktyvumas kraujyje, bet ir kiti veiksniai (92). Fenotipo heterogeniškumui galimai įtakos turi kitų krešėjimo procese dalyvaujančių faktorių kiekis, uždegiminiame procese dalyvaujančių citokinų polimorfizmas ir protrombotiniai faktoriai (93, 94). Iki šiol atliktuose tyrimuose šių skirtingų veiksnių, sąlygojančių kraujavimo fenotipą, įvairovė nėra aiškiai nustatyta, todėl reikalingi tolesni tyrimai (87, 95).

3.4 Sąnarių pažeidimas dėl kraujavimo

3.4.1 Kraujavimo į sąnarius priežastys

Nors HSŽ kraujavimas gali pasireikšti įvairiose vietose ir būti įvairaus sunkumo, tačiau kraujuojama dažniausiai į sąnarius ir tai yra skiriamasis hemofilijos požymis (89, 96). Dėl kraujavimo išryškėjęs sąnarių pažeidimas ir vėliau išsivystanti hemofilinė artropatija, daugiasąnarinė liga, kuriai būdingas sąnarių sustingimas, lėtinis skausmas ir labai sumažėjusi sąnarių judesių amplitudė (JA) (96), yra tiesiogiai susiję su pasikartojančiu kraujavimu į sąnarius, kuris nuo ankstyvo amžiaus pasireiškia spontaniškai arba įvykus minimaliai traumai (8, 41, 45). Kraujavimas į sąnarius yra nepriklausomas, pats svarbiausias hemofilinės artropatijos išsivystymo rizikos faktorius (97).

Intrasąnarinio kraujavimo šaltinis yra sinovinė membrana (tiksliau, subsinovinis rezginys) (51). Tikslios sąnarinio kraujavimo priežastys, galinčios paaiškinti, kodėl kraujuojama būtent į sąnarius, iki šiol dar nėra visiškai išaiškintos. Ankstesniuose darbuose aprašoma, kad sinovinėse ląstelėse yra labai silpna AF raiška, nors kai kurie sinovijoje esantys monocitai (išskiria AF (98). Dėl šios priežasties sąnariuose yra silpnas pagrindinis kraujo krešėjimo iniciacijos kelias per aktyvuotą FVII (AF/FVIIa) (išorinis kelias); esant įgimtai hemofilijai FVIII ir FIX trūkumas tai išryškina. Sąnariuose yra ne tik maža AF

koncentracija, tačiau juose sinovinės ląstelės ir chondrocitai sintezuoja didelius kiekius AFKI, kuris yra natūralus FX inhibitorius, o tai sergantiesiems hemofilija dar labiau sumažina kraujo krešėjimo sąnariuose galimybes (99). Iš neseniai atliktų tyrimų paaiškėjo, kodėl taip dažnai HSŽ pasireiškia hemartrozės. Ištirta, kad sunkia hemofilija A sergančių asmenų sinoviniame skystyje yra gerokai didesnis trombomodulino (TM) kiekis, kuris vietiskai gali stipriai slopinti trombino susidarymą sąnariuose (100). Taigi tiek dėl mažos AF ekspresijos sąnariuose, tiek ir dėl uždegiminiame sinoviniame skystyje esančio didelio AFKI ir TM kiekio HSŽ dažniau pasireiškia kraujavimas į sąnarius.

Hemartrozės dažniau pasireiškia dideliuose sinoviniuose sąnariuose (101). Beveik 80 proc. pasikartojančių kraujavimų į sąnarius įvyksta galūnėse – dažniausiai alkūnėse, keliuose, čiurnose (42, 76-78, 102), bet teoriškai gali būti bet kuriame sąnaryje (103, 104). Šie sąnariai nurodomi kaip pagrindiniai. Polinkis pažeisti juos nėra žinomas ir priklauso nuo įvairių faktorių (105). Pirma, kelio, alkūnės, čiurnos sąnariai juda tik dviem kryptimis ir juose dažniau kraujuojama nei laisviau judančiuose sąnariuose. Antra, šie trys sąnariai nėra apsupti raumenų, kurie galėtų juos apsaugoti judant visomis kryptimis. Be to, manoma, kad kraujavimas šiuose sąnariuose gali būti susijęs su spontanine hemartroze, prasidėjusia dėl atsitiktinės mikrotraumos šių sudėtingų sąnarių sinovijoje (51).

3.4.2 Sąnarių pažeidimo dėl kraujavimo patogenezė

Įprastai sąnario ertmėje kraujo neaptinkama. Net labai nedideliame kraujo kiekiui patekus į sąnarinę ertmę, kuri įprastai yra užpildyta sąnarinio skysčiu, ir kremzliniam audiniui kontaktuojant su visais kraujo komponentais, yra sukeliama imunologinių, biocheminių ir ląstelinių reakcijų seka (46, 93). Maždaug per savaitę sąnaryje esantis kraujas yra rezorbuojamas sinovinio išklojančio sluoksnio ląstelių bei subsinovinių makrofagų, ir hemoragija visiškai išnyksta (77, 106). Sąnarys grįžta į tokią būklę, kokia buvo prieš kraujavimą. Jeigu masyvaus kraujavimo epizodai kartojasi, sinovinės ląstelės

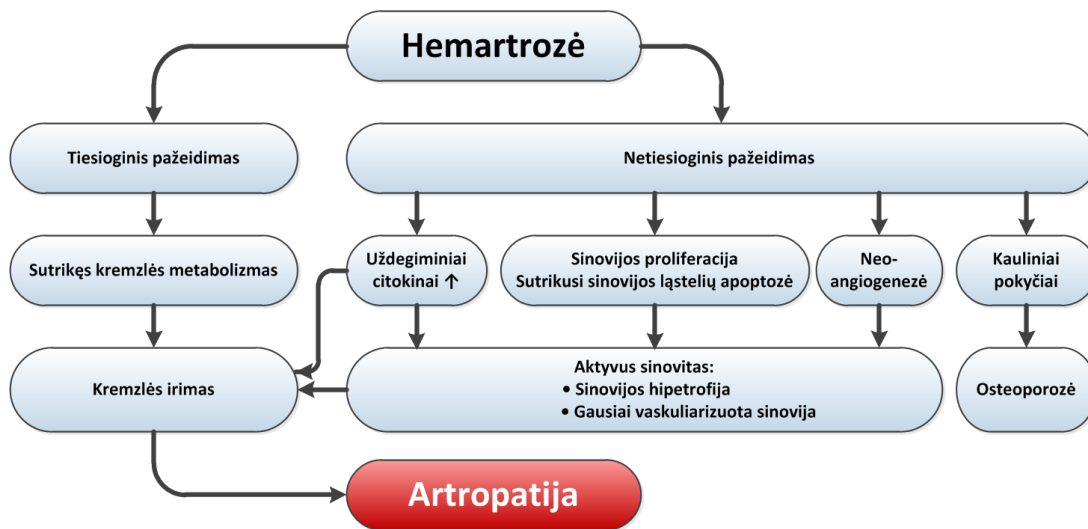
yra labai apkraunamos ir sąnarių struktūras toksiškai veikiantys kraujo elementai lieka sąnario ertmėje, tai gali sukelti pažeidimus (93, 107).

Pohemoraginių įvykių patogenezė ir visas procesas nuo pasikartojančių hemartrozių iki artropatijos išsivystymo šiuo metu yra pakankamai gerai suprantamas, tačiau tikslų kraujavimo sukeliama sąnarių pažeidimo mechanizmą ankstyvuojų sąnarių pažeidimo laikotarpiu dar reikėtų tirti (77, 93, 101, 108, 109). Proceso patogenezės supratimui daug informacijos gauta stebint pacientus tyrimų metu, taip pat atliekant tyrimus *in vitro* bei *in vivo* sąnarių ligų modelius gyvūnams (109). Tačiau siekiant tiksliai perkelti duomenis, gautus tiriant gyvūnų modelius į klinikinę praktiką, kiekvieną kartą reikėtų pasirinkti tinkamą gyvūno modelį (atsižvelgiant į skirtingas kremzlės ląsteles, storį ir biomechaniką) (107). Be to, sunku išaiškinti tikslų patogenezės mechanizmą, nes nežinoma, kada įvykus kraujavimui atsiranda negrįžtami sąnario pokyčiai.

Išsiaiškinta, kad dėl kraujavimo prasidėjęs sąnarių pažeidimas yra sudėtinis ir daugelio faktorių sukeltas procesas, apimantis tiek uždegiminius sinovijos, tiek kremzlėje vykstančius degeneracinius pakitimus (34, 80, 108, 110-113) (2 pav.). Ilgą laiką buvo manoma, kad pirmiausia ir labiausiai yra pažeidžiamas sinovinis audinys (sinovija), o kremzlės pažeidimas yra antrinis ir išsivystantis dėl pakitimų sinoviniame audinyje (114). Sinovinis audinys atlieka pagrindinį vaidmenį absorbuodamas kraują iš sąnarinės ertmės po kraujavimo. Kai sinovija yra pažeista, ji nebegali atlikti savo funkcijos, todėl nebesutepa sąnario ir negali pašalinti kraujo. Nors apskritai buvo manoma, kad pokyčiai sinovijoje sukelia kremzlės pokyčius, paskutiniai eksperimentiniai duomenys rodo, kad sąnaryje esantis kraujas gali tiesiogiai pažeisti kremzlę dar prieš uždegiminius pokyčius sinovijoje arba visiškai jų nepaisant (115). Yra svarių įrodymų, kad tiek sinovija, tiek kremzlė iš pradžių yra pažeidžiamos nepaisant viena kitos (paraleliai arba viena po kitos), turi įtakos tolesniems viena kitos pokyčiams, tačiau tikriausiai visiškai viena nuo kitos nepriklauso (77, 116, 117). Hemofilinė artropatija turi bendrų pažeidimų

su degeneracine artropatija, kuri stebima sergant osteoartritu, ir uždegiminiais pažeidimais sergant reumatoidiniu artritu (118).

HSŽ sąnarių problemos prasideda kūdikystėje, o nuo 20 iki 40 m. daugeliui išsivysto lėtinė dėl kraujavimo prasidėjusi sąnarių liga, žinoma kaip hemofilinė artropatija (109).



2 pav. Hemofilinės artropatijos patogenezė. Pritaikyta iš Lafeber, Valentino, Acharya ir Luck publikacijų (77, 97, 101, 119).

Geležies vaidmuo vystantis sąnario pažeidimui. Šalinant iš sąnario kraują, atsipalaiduoja eritrocituose esantis geležis. Geležies, hemoglobino irimo produkto, sankaupos (hemosiderino forma) kraujavimo į sąnarius metu vaidina pagrindinį vaidmenį vystantis dėl kraujavimo prasidėjusiam sąnario pažeidimui (96, 120). Tai sąlygoja keli mechanizmai, kurie iki galo dar nėra išaiškinti (97). Geležis gali veikti molekulinio lygmeniu, stimuliuodama uždegiminius citokinus ir palaikydama lėtinę būklę (121). Pasikartojančios hemartrozės sukelia angiogenezę, kuri taip pat gali pagreitinti sąnarių pažeidimą. Yra įrodymų, kad tai gali veikti indukuojant netipinių (aberantinių) genų (*c-myc* ir *mdm2*) raišką (122, 123) ir geležies katalizuojamų tarpinių deguonies reaktyvių produktų susidarymą (124), kas sukelia proproliferacinius ir antiapoptozinius ląstelių pokyčius, kurie gali prisidėti prie sinovijos ląstelių transformacijos ir panuso susidarymo (101). Be to, *in vitro* kultivuojant

audinius su geležimi, pastebėta, kad jie sintezuoja daugiau uždegiminių citokinų, tokių kaip interleukinas (IL) 6, IL-1 β , ir navikų nekrozės faktorius α (NNF α), lyginant su įprastai atrodančiu sinoviniu audiniu (114).

3.4.3 Pažeisti audiniai: sinovinis audinys, kremzlė ir subchondrinis kaulas

Kaip minėta, hemofilinė artropatija yra pasikartojančio kraujavimo į sąnario ertmę pasekmė, kuriai būdingi du pagrindiniai požymiai, t. y. lėtinis sinovitas ir kremzlės destrukcija.

Lėtinis sinovitas. Pasikartojančios klinikinės ir subklinikinės hemartrozės sukelia sinovitą – pažeidimą, kuriam būdinga ryški sinovinių fibroblastų proliferacija ir gaurelių formavimasis, uždegiminių ląstelių infiltracija ir gausiai vaskuliarizuota sinovinė membrana (89, 118). Prasidėjus aktyviam sinovitui, kraujavimas gali būti susijęs ne tik su krešėjimo faktorių trūkumu, bet suintensyvėja dėl esamų kraujagyslių pokyčių ir uždegimo (121).

Pasikartojančios hemartrozės ir kraujo bei jo komponentų šalinimas stimuliuoja sinovinio audinio ląsteles, jos proliferuoja, hipertrofuoja ir išskiria hidrolizinius fermentus. Šie fermentai palaiko uždegiminį atsaką sinovijoje (121). Geležies susikaupimas ir atsidėjimas sinovijoje pakeičia jos metaboles savybes ir ją aktyvina: į fibroblastus panašūs sinoviocitai nekontroliuojamai auga ir storėja, o į makrofagus panašūs sinoviocitai sintetina uždegimą skatinančius citokinus (97, 125). Yra duomenų, kad ląstelių proliferacijos ir sinovinės hipertrofijos mediatoriai yra protoonkogenai *c-myc* ir *mdm2* bei uždegiminiai citokinai (IL-1 β , NNF α ir IL-6), kuriuos sintetina geležimi prisotintas sinovinis audinys (114). *In vitro* tyrimai parodė, kad geležis priklausomai nuo dozės gali suaktyvinti *c-myc* ir sukelti sinovijos fibroblastų proliferaciją (122). Be to, geležis gali indukuoti *mdm2* raišką, sąlygojančią sumažėjusį p53 aktyvumą, dėl ko sinoviniame audinyje išnyksta apoptozė ir (arba) padidėja proliferacija (97, 123). Baltymo p53 inaktyvavimas yra pagrindinė neoplastinės transformacijos priežastis. Geležies sankaupos susijusios ne tik su sinovijos proliferacija. Stimuliuodama uždegiminių

citokinių IL-6, IL-1 β ir NNF α sintezę, ji taip pat sukelia sąnarinės kremzlės destrukciją, tačiau visi mechanizmai nėra galutinai aiškūs (114).

Dėl pasikartojančių kraujavimo epizodų vykstant sinovinių ląstelių hipertrofijai ir hiperplazijai, joms, kaip ir augančiam navikui, yra reikalingos maisto medžiagos ir deguonis, kurie gaunami difuzijos būdu (126). Tačiau membranai pastorėjus keletu ląstelių sluoksnių, sąnaryje vystosi hipoksija, dėl kurios sutrinka hipoksijos indukuoto faktoriaus 1A (HIF1A) mRNR reguliacija, kuri kartu su angiogenezę skatinančiais uždegimo mediatoriais sukelia membranos neovaskuliarizaciją. Yra duomenų, įrodančių tiek lokalių (sinovijoje), tiek sisteminių (periferiniame kraujyje) neoangiogenežės mediatorių (kraujagyslių endotelinio augimo faktoriaus A (KEAF-A), stromos ląstelių kilmės faktoriaus-1 (SLKF-1) ir matrikso metalo proteazės-9 (MMP-9)) koncentracijos padidėjimą net keturis kartus; taip pat angiogenezę skatinančių makrofagų (monocitų) (KEAF+/CD68+ ir KEAFR1+/CD11b+ ir KEAF/CD68+) bei gerokai padidėjusį KEAFR2/AC133+ endotelio kamieninių ląstelių ir CD34/KEAFR1+ hemopoetinių kamieninių ląstelių kiekį (101). Be to, retrospektyviai tiriamoje HSŽ kohortoje, lyginant su kontroliniais subjektais, stebimas plazmos KEAF-A kiekio padidėjimas dešimt kartų ir MRT diagnozuotas sinovitas (127). Šie duomenys suteikia žinių apie vietinį ir sisteminių angiogeninių atsaką hemofilija sergantiems žmonėms, kuriems kartojasi hemartrozės, ir gausiai vaskuliarizuoto sąnario išsivystymo mechanizmą. Dėl proliferacijos ir neovaskuliarizacijos purioje, su susiformavusiais gaureliais ir gausiai vaskuliarizuotoje sinovijoje didėja mechaninio kraujavimo, plyšus kraujagyslei, tikimybė esant minimaliam sumušimui. Tai sukelia ydingą ratą: kraujavimas – sinovitas – kraujavimas, kurį sunku kliniškai sustabdyti ir dėl šio proceso ūmus sinovitas gali virsti lėtiniu (46, 96, 128). Taip pat hipoksija sukelia monocitų chemotaksinio baltymo-1 ekspresiją, dėl ko monocitai chemotaksiškai juda į sinovinę membraną (97). Galiausiai sinovijos pažeidimas sukelia fibrozę, kremzlės pažeidimą ir artropatiją (103).

Kremzlės pažeidimas. Tiek sergančių hemofilija, tiek sveikų žmonių ir gyvūnų tyrimai parodė, kad sąnaryje esantis kraujas tiesiogiai pažeidžia sąnario kremzlę, nepaisant sinovijos pokyčių (129, 130). *In vitro* tyrimai parodė, kad vienkartinė kremzlių sąveika su krauju sukelia jų ilgalaikius pokyčius (129), taigi, manoma, kad kremzlės pakitimai atsiranda per pirmuosius kraujavimus (101). Tiesioginis kraujo poveikis kremzlei buvo pademonstruotas šuns modelio tyrime, kai kraujas buvo sušvirškstas į šuns kelio sąnarį. *In vitro* nustatyta, kad kraujo ląstelės veikia chondrocitų aktyvumą, sukeldamos ilgalaikį kremzlės tarpląstelinės medžiagos (TLM) sintezės slopinimą ir padidėjusį kremzlės TLM komponentų irimą (106). Ilgai trunkanti kremzlės sąveika su krauju gali sukelti chondrocitų apoptozę (131). Kadangi chondrocitai sunkiai proliferuoja, jie nebegali atkurti proteoglikanų sintezės, todėl apoptozė sukelia ilgalaikius negrįžtamus kremzlės TLM pažeidimus (77, 132). Šis poveikis *in vitro* truko mažiausiai 10 savaičių (131). Šuns kremzlės sąveika su krauju ketvirtą dieną proteoglikanų sintezę slopino >98 proc., ir po 10 savaičių slopinimas išliko 70–75 proc. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad santykinai trumpa kraujo sąveika su kremzle (4 dienos) sukelia ilgalaikius kremzlės pažeidimus.

Kiti gyvūnų tyrimai *in vivo* parodė, kad po autologinio kraujo injekcijos į kelio sąnarį gliukozaminoglikanų kiekis ir proteoglikanų sintezė kelio sąnario kremzlėje labiau sumažėja jaunesniems gyvūnams. Galima daryti išvadą, kad vyresnio amžiaus šunų sąnarių kremzlės mažiau jautrios dėl kraujavimo atsirandantiems pažeidimams nei jaunų šunų (133). Taip pat tyrėjai nustatė, jog sąnariui judant, kai jis yra veikiamas kūno svorio, proteoglikanų atsipalaidavimas padidėja 16 proc., ir iškėlė prielaidą, kad tuomet sąnario kremzlės pažeidimas didėja (134).

Kiti tyrimai, atlikti subrendusiems triušiams injekuojant kraują į kelio sąnarius, parodė, kad pirmą savaitę chondrocitų kiekis sumažėjo, o kremzlės paviršiaus struktūra išliko nepakitusi, tačiau gilesnių kremzlės sluoksnių struktūra buvo pažeista. Šie pokyčiai buvo ryškiausi trečią savaitę, o šeštą savaitę chondrocitai atsinaujino ir gilesniuose kremzlės sluoksniuose atsirado

reorganizacijos požymių (135).

Kaulo pažeidimas. Progresuojant sąnario pažeidimui, dėl padidėjusio osteoklastų aktyvumo prasideda kaulo remodeliacija. Ženkliai sumažėjęs kaulo mineralinis tankis sukelia hemofilinei artropatijai būdingą osteoporozę (136).

Nepaisant visų tyrimų rezultatų, rodančių geležies susikaupimo, uždegiminių ląstelių, citokinų ir augimo faktorių sąveiką vystantis hemofilinei sąnarių ligai, tikslus dėl kraujavimo prasidėjęs sąnarių pažeidimo mechanizmas nežinomas (137).

3.4.4 Sąnarių pažeidimo dėl kraujavimo klinikinė eiga

Trumpalaikiai kraujavimo į sąnarius simptomai – patinimas, skausmas, šilumos pojūtis sąnaryje ir aplink sąnarį, raumenų spazmas – trunka kelias dienas ir trumpam sutrikdo paciento gyvenimą, tuo tarpu ilgalaikiai pasikartojančių hemartrozių sukelti pokyčiai yra kur kas pavojingesni (45). Lėtinis hipertrofinis sinovitas kliniškai pasireiškia ilgalaikiu sąnarių patinimu, kuris dažniausiai nesukelia nei didelio skausmo, nei tempimo pojūčio. Didėjant patinimui, sustorėjusi sinovija ir kremzlės degeneracija sukelia kaulo remodeliavimą, o sąnario pažeidimas ir sumažėjęs jo judrumas – raumenų atrofiją, lėtinį skausmą, ankilozę, kontraktūras, kaulų mineralinio tankio pokyčius, kaulų cistas, judrumo praradimą su gerokai apribota JA ir ilgai neišgydymą (6). Daugelis pacientų susiduria su daugiasąnarine liga, jiems gali išsivystyti sunki vienos ar abiejų apatinių galūnių artropatija ir (arba) vienos ar abiejų viršutinių galūnių artropatijos, sukeliančios fizinę negalią ir bloginančios gyvenimo kokybę (GK) (96). Po kurio laiko HSŽ, kuriems vystosi artropatija, gali tekti atlikti ortopedines operacijas, koreguoti ar pakeisti pažeistus sąnarius.

Ilgalaikė, su pasikartojančiomis hemartrozėmis susijusi sąnarių pažeidimo rizika proporcingai didėja atsižvelgiant į kraujavimo epizodų skaičių (17, 45, 138). Kraujavimo į sąnarius poveikį artropatijai kiekybiškai įvertino Aledort ir kt., atlikę ortopedinių pasekmių tyrimą (angl. *Orthopaedic*

Outcome Study), kuriame dalyvavo sunkia hemofilija A sergantys 378 pacientai. Per tyrimą Petterson radiologinis būklės vertinimas padidėjo vienu balu, prilygstančiu 30–40 kraujavimų į sąnarį (17). Vėliau Fischer ir kt. atliko tyrimą su 117 sunkia hemofilija sergančių pacientų ir pateikė duomenis, kad mažesnis kraujavimų skaičius (tik 13) buvo reikalingas siekiant vienu balu padidinti rezultatą Petterson vertinimo skalėje vyresniems nei penkerių metų pacientams (138). Yra prieštaringų duomenų, rodančių, kad negrįžtami pakitimai sąnariuose gali pradėti vystytis labai anksti, vos po keleto kraujavimų (7, 46). Ši prielaida remiasi *in vitro* atliktais tyrimais, kurie parodė, kad nesubrendusi kremzlė yra daug jautresnė dėl kraujavimo išryškėjusiam pažeidimui nei subrendusi kremzlė (133, 139, 140). Be to, remiantis MRT tyrimų duomenimis, sąnarių pažeidimai aptinkami ir tiems pacientams, kuriems niekada nebuvo registruotas kraujavimas į sąnarius. Manoma, kad mikrohemoragijos arba subklinikinės intrasąnarinės hemoragijos gali sukelti lėtinį sąnarių pažeidimą, kai anamnezėje nėra jokių hemartrozės įrodymų. (14, 47-49). Sąnarių pasekmių tyrime (angl. *Joint Outcome Study*) parodyta sąnarių ligos progresavimo įvairovė skirtingiems pacientams, kai keliems berniukams, kuriems buvo keletas kliniškai aiškių kraujavimo į sąnarius epizodų, tačiau MRT tyrime jokių sąnarių pažeidimų neregistruota, ir kitiems asmenims, kuriems buvo vos keli ar iš viso kliniškai nestebėta sąnarių hemoragijų, o MRT tyrimuose rasti dėl kraujavimo išryškėjusiems sąnarių pažeidimams būdingi požymiai. Klinikinė šių ankstyvų ir subtilių pakitimų reikšmė tiksliai nėra žinoma net jeigu manoma, kad jų buvimas sukelia žalą tik kliniškai nepažeistus sąnarius turinčių pacientų pogrupiui (50, 51). Yra įmanoma, kad struktūriniai sąnarių pažeidimai, kai buvo tik keletas ar visai nebuvo hemartrozių, vystosi asmenims, turintiems polinkį į artropatijas, o tiems, kurie yra atsparūs kraujavimo sukeliams pokyčiams, išsivysto tik po daugelio kraujavimų. (97). Bet taip ir neaišku, kiek turi įvykti kraujavimų ir koks minimalus kraujo kiekis sukelia ilgalaikius negrįžtamus sąnarių pakitimus bei kada tiksliai prasideda sąnario pažeidimas (1, 93, 96). Galimas vienas paaiškinimas, kad, be kliniškai aiškaus kraujavimo į sąnarius, gali būti ir

daugiau veiksnių, kurie sukelia artropatiją (51). Ši hemofilinės artropatijos vystymosi įvairovė gali būti nulemta skirtingos HSŽ būklės molekulinio lygmeniu, t. y. genetinio polimorfizmo nepaisant FVIII ir FIX genų mutacijų (97). Šiuo metu jau nustatyti įvairūs potencialūs genetiniai modifikatoriai, kurie gali veikti įvairiose sąnarių pažeidimo stadijose (sinovijos ar kraujagyslių ląstelių proliferaciją, neutrofilų arba monocitų infiltraciją į sąnarinį tarpą, osteoblastų ar osteoklastų aktyvaciją ir galimai chondrocitų funkciją) (93). Ši genetinė predispozicija dėl kraujavimo išryškėjusiam sąnarių pažeidimui ir galimai aplinkos poveikis (pakaitinės terapijos būdas ir režimas, imuninė būklė, gretutinės ligos) gali turėti įtakos sąnarių ligos išsivystymo įvairovei.

3.5. Hemofilijos gydymas: pakaitinė terapija krešėjimo faktoriais ir jos įtaka sąnariams

3.5.1 Pakaitinės terapijos principai

Hemofilija – tai visą gyvenimą trunkanti nepagydoma liga. Išgijimo viltis siejama su genų terapija (141). Hemofilijos gydymas yra kompleksinis ir trunka visą gyvenimą. Idealiausia, kai tai atlieka visapusiškai hemofilijos gydymo centruose esančios įvairių sričių sveikatos priežiūros profesionalų komandos. Visame pasaulyje taikomi tie patys gydymo principai (64). Daugiausia skiriasi tik KFK, naudojamų kraujavimui stabdyti ar jo profilaktikai, dozės. Kadangi KFK sudaro daugiau nei 90 proc. nuo visų hemofilijos gydymui išleidžiamų lėšų, dozavimo principai gali priklausyti nuo resursų (64, 142, 143).

Hemofilijos gydymo pagrindas yra pakaitinė terapija, kurios metu skiriamas trūkstamo kraujo KFK. Sunkia hemofilija sergantiems asmenims taikomos dvi pagrindinės gydymo kryptys. Pacientams gali būti skiriamas gydymas atsiradus pirmiesiems kraujavimo požymiams siekiant sustabdyti kraujavimą (gydymas esant reikalui, arba epizodinė terapija) arba skiriamos

reguliarios trūkstamo KFK infuzijos nesant kraujavimo, bet norint išvengti spontaninio kraujavimo epizodų (profilaktika).

Gydymas esant reikalui, arba epizodinė terapija, tai trūkstamo KFK paskyrimas kraujuojant tokia doze, kuri reikalinga kraujavimui sustabdyti. Šio gydymo tikslas yra kuo greičiau sustabdyti kraujavimą, siekiant išvengti ilgalaikių kaulų ir raumenų sistemos pažeidimų. Gydymo efektyvumas labai priklauso nuo to, kaip anksti buvo pradėtas taikyti gydymas pastebėjus pirmuosius kraujavimo požymius. Tačiau net ir sustabdžius kraujavimą galimas negrįžtamas audinių pažeidimas, kuris prasidėjo dar prieš kraujavimo kontrolę. Be to, likęs kraujas gali sukelti ilgalaikius pažeidimus, ypač sąnariuose. Prieš penkiolika metų nebuvo aiškaus susitarimo, kokia dozė reikalinga kraujavimo epizodo gydymui (17, 81). Neseniai paskelbto tyrimo, atlikto 26-iose Europos hemofilijos centruose, apie gydymo būdus rezultatai parodė, kad ūmios hemartrozės gydymas yra labai skirtingas (144). Tai patvirtina, kad epizodinio gydymo principai remiasi daugiau klinicine patirtimi nei įrodymais pagrįstomis rekomendacijomis.

Profilaktinis gydymas – tai planuotas KFK skyrimas įprastai 1–3 kartus per savaitę arba kas antrą dieną. Profilaktinis gydymas yra apibrėžiamas kaip „gydymas planuotomis intraveninėmis KFK injekcijomis siekiant išvengti kraujavimo“ (3). Vieningas profilaktikos apibrėžimas buvo pasiūlytas 1998 m. Europos pediatrų tinklo hemofilijos gydymui (angl. santr. PedNet) ir peržiūrėtas 2002 m. (3, 46, 145). Šis apibrėžimas „gydymas planuotomis intraveninėmis KFK injekcijomis siekiant išvengti kraujavimo“ (3) apėmė keletą skirtingų profilaktinio gydymo potipių, besiskiriančių pirmiausia gydymo trukme, amžiumi, kuriame pradedamas gydymas, ir profilaktinio gydymo pradžia atsižvelgiant į pirmąjį kraujavimą į sąnarius. PedNet apibūdino pirminę profilaktiką kaip „reguliarų, tęstinį (ilgalaikį) gydymą, pradedamą jaunesniems nei 2 metų pacientams, arba po pirmojo kraujavimo į sąnarius“. Vėliau taikomas profilaktinis gydymas pavadintas antrine profilaktika, tai „pastovus, tęstinis gydymas, skirtas vyresniems nei 2 metų

pacientams, arba jei buvo daugiau kraujavimo epizodų“. Neseniai PedNet grupė pateikė naujus skirtingų gydymo schemų apibrėžimus (2 lent.) (146).

2 lentelė. Pirminės ir antrinės profilaktikos apibrėžimai (3, 146)

Režimas	Apibrėžimas
Pirminė profilaktika atsižvelgiant į amžių	Ilgalaikis tęstinis gydymas*, pradėtas jaunesniems nei 2 metų pacientams prieš tai nebuvus jokių klinikinių kraujavimo į sąnarius požymių
Pirminė profilaktika atsiradus pirmiesiems kraujavimo požymiams	Ilgalaikis tęstinis gydymas*, skirtas nesant sąnarių pažeidimų (manant, kad buvo ne daugiau kaip vienas kraujavimas į sąnarius) nepaisant amžiaus
Antrinė profilaktika	Ilgalaikis tęstinis gydymas*, neatitinkantis pirminės profilaktikos kriterijų
Trumpalaikė profilaktika	Trumpalaikis gydymas siekiant išvengti kraujavimo

* Taikant gydymą 52 savaites per metus iki suaugusiųjų amžiaus (ne mažiau kaip 46 savaites per metus)

Efektyviam gydymui naudojami KFK. Išimtis yra lengva hemofilijos A forma, kai skiriamas sintetinis vazopresino analogas desmopresino acetatas, galintis atpalaiduoti endogeninius FVIII ir VWF ir padidinti jų koncentraciją plazmoje nuo dviejų iki šešių kartų. Tačiau ne visiems pacientams, sergantiems nesunkia hemofilijos forma, naudojant šį vaistą pasiekiamas reikiamas hemostazinis aktyvumas, todėl klinikinis panaudojimas priklauso nuo FVIII koncentracijos paskyrus gydymą.

3.5.2 Profilaktika – įrodymais pagrįstas gydymas

Profilaktiniu gydymu siekiama išvengti kraujavimo į sąnarius taip apsaugant arba sumažinant kaulų ir raumenų sistemos būklės blogėjimą, taip pat lėtinės hemofilinės artropatijos išsivystymą sunkia hemofilija sergantiems berniukams (110, 147). Istoriskai tai yra paremta pastebėjimais, kad vidutinio sunkumo hemofilija sergantiems asmenims yra kur kas mažesnė spontaniinio kraujavimo į sąnarius ir artropatijos išsivystymo tikimybė. Taigi, profilaktinio

gydymo esmė buvo palaikyti kraujo FVIII ir FIX krešėjimo faktorių kiekį kraujo plazmoje didesnę nei 1 proc. tokiu būdu sunkią hemofiliją paverčiant vidutinio sunkumo hemofilijos forma. Pirminės profilaktikos pradininkė buvo profesorė iš Malmės (Švedija) I. M. Nilsson ir jos kolegos, kurie 1960 m. nustatė, kaip ankstyvajame amžiuje pradėtas profilaktinis gydymas padeda išvengti sunkių sąnarių pažeidimų (22). Patys pirmieji 25 metų patirties rezultatai, kurie buvo paskelbti 1992 m. ir atnaujinti 1997 m., aiškiai parodė, kad sąnarių pažeidimų galima išvengti palaikant faktorių kiekį kraujyje didesnę nei 1 proc. (7, 22). Šiuos rezultatus patvirtino Aledort ir kt. (17) ortopedinių pasekmių tyrime (angl. *Orthopaedic Outcome Study*), kurio metu profilaktiškai gydytiems pacientams ortopediniai rodikliai buvo geresni nei epizodiškai gydytiems pacientams. Po šių stebėjimų vėliau gauti papildomi duomenys iš daugiau nei keturis dešimtmečius trukusių ilgalaikių retrospektyvinių stebėjimų tyrimų, atvejų aprašymo ir įvairių gydymo metodų palyginimo patvirtino ankstyvo profilaktinio gydymo svarbą siekiant išvengti dėl kraujavimo išryškėjusio sąnarių pažeidimo (7-21). Tačiau nors empiriškai profilaktikos nauda apsaugant nuo gyvybei pavojingų kraujavimų ir sąnarių pažeidimo buvo aiški dešimtmečius, vis dar trūko pačios svarbiausios informacijos: pagal įrodymais pagrįstas medicininės taisykles reikėjo galutinio įrodymo atliekant randomizuotą kontroliuojamą tyrimą (RKT) (14, 23, 84, 148). 2007 ir 2011 m. atlikti vieninteliai randomizuoti prospektyviniai tyrimai patvirtino tai, ką jau seniai buvo parodę kohortų tyrimai Europoje, ir daugumą profesionalų įtikino, kad profilaktinis gydymas pirmiausia taikytinas gydant sunkią hemofiliją (14, 23). Sąnarių pasekmių tyrime (angl. *Joint Outcome Study*), lyginant pirminę profilaktiką ir epizodinį gydymą berniukams, sergantiems sunkia hemofilija A, dalyvavo 65 12–30 mėn. vaikai, kurie buvo randomizuoti į profilaktinio gydymo grupę, skiriant FVIII infuzijas kas antrą dieną po 25 TV/kg ($n = 32$), arba į padidintos epizodinės terapijos grupę, skiriant FVIII sąnarių kraujavimams gydyti tris ar daugiau infuzijų, kurių suminė dozė ne mažiau kaip 80 TV/kg ($n = 33$) (14). Baigiantis penktiems stebėjimo metams, profilaktinio gydymo grupėje kraujavimo į sąnarius dažnis

buvo gerokai mažesnis, lyginant su epizodinio gydymo pacientų grupe: atitinkamai – 0,47 kraujavimo atvejai ir 4,9 kraujavimo atvejai per metus ($p < 0,001$). Gringeri ir kt. palygino profilaktinio gydymo efektyvumą, kuriuo buvo siekiama išvengti hemartrozių ir vaizdinių tyrimų metodais įrodytų sąnarių pažeidimų, su taikomu epizodiniu gydymu sunkia hemofilija A sergantiems vaikams (23). Tyrime dalyvavo 45 vaikai, kurių amžius nuo 1 iki 7 m. (vidutinis amžius – 4 m.), prieš pradėdant tyrimą turėję neigiamus klinikinius-radiologinius sąnarių pažeidimo įvertinimus ir kuriems per paskutinius šešis mėnesius buvo mažiausiai vienas kraujavimo epizodas. Jie buvo randomizuoti į dvi grupes – profilaktinio gydymo skiriant rekombinantinį FVIII (25 TV/kgx3/sav.) ir epizodinio gydymo skiriant ≥ 25 TV/kg kas 12–24 val., kol bus visiškai sustabdytas kraujavimas. 21 vaikui skirtas profilaktinis, 19 – epizodinis gydymas. Profilaktiškai gydomiems vaikams buvo retesnės hemartrozės negu tiems, kuriems taikytas epizodinis gydymas: atitinkamai 0,20 ir 0,52 kraujavimai vienam pacientui per mėnesį ($p < 0,02$). Įprastas radiologinis tyrimas parodė artropatijos požymius šešiams pacientams profilaktinio gydymo grupėje (29 proc.) ir 14 pacientų epizodinio gydymo grupėje (74 proc.) ($p < 0,05$). Profilaktinis gydymas buvo efektyvesnis jį pradėjus taikyti anksčiau (≤ 36 mėn.) pacientams, kuriems buvo mažiau kraujavimų į sąnarius (0,12 kraujavimų į sąnarius vienam pacientui per mėn.) ir neturintiems jokių radiologinių artropatijos požymių.

Atlikus daugiau nei keturių dešimtmečių apžvalginius tyrimus ir įvertinus RKT rezultatus, gauti rezultatai patvirtino profilaktinio gydymo, siekiant išvengti kraujavimo į sąnarius ir dėl kraujavimo išryškėjusio sąnarių pažeidimo, naudą (14, 149). Be to, profilaktinio gydymo taikymo nauda apėmė ne tik sąnarių apsaugą, bet ir kitų gyvybei pavojingų kraujavimų, tokių kaip kraujavimas į centrinę nervų sistemą (150, 151) profilaktiką, taip pat tai netiesiogiai gerino akademinės veiklos rezultatus ir GK (11, 18). Paskelbus šių apžvalginių tyrimų rezultatus, profilaktinio gydymo efektyvumas sunkia hemofilija sergantiems pacientams tapo neginčytinas. Puikūs rezultatai, ypač kaulų ir raumenų sistemos, pacientams, kuriems taikyta pirminė profilaktika,

sąlygojo, kad PSO, PHF ir daugelis nacionalinių hemofilijos organizacijų pradėjo rekomenduoti jį taikyti kaip standartinį gydymą berniukams, sergantiems sunkia hemofilija. Paskutiniaisiais dešimtmečiais ilgalaikė profilaktika tapo „auksiniu“ gydymo standartu sunkia hemofilija A ir B sergantiems vaikams.

Nežiūrint tvirtų profilaktinio gydymo naudos įrodymų, iki šiol dar nėra sukurtas optimalus visuotinai priimtas profilaktikos metodas (1, 64). „Auksiniu“ standartu laikomas Malmės metodas, remiantis kuriuo sergantiems hemofilija A mažiausiai 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) į veną leidžiama 25–40 TV/kg FVIII), o sergantiems hemofilija B – du kartus per savaitę 25–40 TV/kg FIX (7, 22). Taip pat egzistuoja ir alternatyvūs bei modifikuoti profilaktikos metodai, tokie kaip Olandų vidutinių dozių ir Kanados dozės didinimo protokolai (8, 19) (3 lent.). Ilgalaikiai rezultatai kaulų ir raumenų sistemai, taikant vadinamąjį didelių dozių Malmės metodą, buvo labai geri tiems pacientams, kurie laikėsi paskirto gydymo režimo (7). Taikant alternatyvius profilaktikos režimus, rezultatai labai geri, kai tokie pat radiologinių ir klinikinių tyrimų rezultatai ir mažesni gydymo kaštai (9, 10). Tikėtina, kad pagrindinį tikslą – apsaugoti sąnarius nuo kraujavimo ir su tuo susijusio sąnarių pažeidimo – galima pasiekti įvairiais profilaktiniais metodais, tačiau ilgalaikių tyrimų duomenimis, yra pagrįsti tik du profilaktinio gydymo protokolai – Malmės ir Utrechto (46) (3 lent.).

3 lentelė. Pagrindiniai ilgalaikio profilaktinio gydymo dozavimo principai

Dozė	Dažnis	Koregavimas
Didelių dozių arba pilnos dozės (Švedų arba Malmės) metodas (22)		
25–40 TV/kg	3 kartus per savaitę arba kas antrą dieną Pradėti nesant kraujavimų	Dozę reikia koreguoti, jei prasideda spontaniai kraujavimai ir dažniausiai, jei FVIII <1 proc.
Vidutinių dozių (Olandų, arba Utrechto) metodas (10)		
15–25 TV/kg	2–3 kartus per savaitę Pradėti anksti po vieno ar dviejų kraujavimų į sąnarius	Dozę reikia koreguoti, jei prasideda spontaniai kraujavimai, tačiau ne pagal FVIII kiekį kraujyje (t. y. dozė koreguojama pagal kraujavimo fenotipą)
Didėjančių dozių (Kanados) metodas (9)		
Pradėti nuo 50 TV/kg	Kartą per savaitę Pradėti anksti jau pasireiškus kraujavimams	Padidinti iki 30 TV/kg du kartus per savaitę, jei įvyksta 3–4 kraujavimai per 3 mėn. arba įvykus ≥ 5 kraujavimams per bet kokį laikotarpį. Vėliau gali tekti dozę didinti 25 TV/kg kas antrą dieną

3 lentelės tęsinys

Dozė	Dažnis	Koregavimas
Farmakokinetinis metodas (152)		
Dozė apskaičiuojama individualiai pagal FVIII kiekį	Skiriama kartą per dieną, remiantis FVIII kiekio nustatymu	Individualus, pereinant nuo didelių dozių prie mažesnių, taip pat mažinant tarp jų intervalą ir suminę dozę
Ankstyvos profilaktikos / FVIII toleravimo metodas (153, 154)		
Mažiausią dozę galima vartoti iki pirmojo kraujavimo epizodo pirmas 20–50 ED (dažniausiai 250 TV, kurie atitinka 25–35 TV/kg). Tokia dozė skiriama kiek įmanoma ilgiau	Pradėti nuo vieno karto per savaitę	Atsižvelgiant į kraujavimo dažnį, galima skirti du kartus per savaitę, esant būtinybei – iki trijų kartų per savaitę Po 30–50 ED individuali dozė gali būti didinama iki visiškai apsaugančios sąnarius – standartinės profilaktinės schemos

ED – ekspozicijos dienos

Profilaktinio gydymo individualizavimas. Skirtingos profilaktikos schemos rodo, kad remiantis iki šiol atliktais tyrimais ir klinicine patirtimi, svarstant įvairius pakaitinės terapijos aspektus, neįmanoma pateikti įrodymais pagrįstų rekomendacijų HSŽ, koks profilaktikos režimas jiems yra pakankamas (ypač optimalus FVIII kiekis) (141). Neįtikėtina, kad būtų viena visiems pacientams optimali profilaktikos schema (155). Ateityje optimali schema turėtų būti parenkama individualiai atsižvelgiant į paciento kraujavimo pobūdį, kaulų ir raumenų sistemos būklę, uždegimo išsivystymo sąnariuose tikimybę, fizinio aktyvumo trukmę ir intensyvumą, ligonio būklės stebėsenos intensyvumą bei farmakoekonominius ir GK aspektus (141). Taip pat svarbu suprasti, kad profilaktinis gydymas laikui bėgant turėtų keistis atsižvelgiant į individualius pokyčius, taigi profilaktinio gydymo individualizavimas turėtų trukti visą gyvenimą (64).

3.5.3 Epizodinis gydymas

Prieš atliekant RKT (14, 23), penkiasdešimties metų klinikinė patirtis (7, 10-13, 15-19, 22, 156) neginčijamai įrodė profilaktinio KFK skyrimo pranašumą (24, 25, 52). Profilaktika buvo plačiai aprašyta įvairiais aspektais: efektyvumo, trumpalaikių ir ilgalaikių išeičių ir sveikatos ekonomikos (157). Tačiau klinikiniuose tyrimuose įprastai siekiant palyginti naudotas epizodinis gydymas sulaukė mažiau dėmesio. Sunkia hemofilija sergantiems asmenims ūmios hemartrozės gydymas labai svarbi klinikinė problema. Negydoma arba netinkamai gydoma ji gali sukelti negrįžtamas pasekmes (77, 103). Profilaktinis gydymas įprastas tose šalyse, kuriose yra galimybė naudoti reikiamus KFK kiekius, o žiūrint pasauliniu mastu epizodinis gydymas yra svarbiausia hemofilijos gydymo priemonė.

Epizodinio gydymo sėkmė gali priklausyti nuo daugelio faktorių: laiko nuo kraujavimo pradžios iki pirmos gydymo dozės, hemostazei pasiekti reikiamos KFK dozės, taip pat nuo gydymo dažnio ir trukmės. Susisteminta literatūros apie pagrindinius epizodinės terapijos, taikomos sunkia hemofilija

sergantiems pacientams, aspektus, susijusius su šio gydymo skyrimu ir sąlygojančius ligos išėitis paieška ir apžvalga, rodo, kad tokių duomenų trūksta (5 lent.).

Literatūros paieška buvo atlikta 2011 m. spalio mėn. naudojant PubMed duomenų bazę. Paieškai naudoti terminai ir rasti straipsniai pateikti 4 lentelėje. Publikacijų paskelbimo metai nebuvo ribojami.

Iš 134 publikacijų atrinkta 63, o 71 publikacija atmesta, nes antraštė / apžvalga nurodė kitokią tikslą. Iš 63 publikacijų atrinktos iš viso 28, o į galutinę apžvalgą įtrauktos 22 (5 lent.).

Buvo sukurtas šablonas, pagal kurį atrinktos publikacijos su svarbiausiais aprašytais kriterijais apie epizodinį gydymą (žr. 1 priedą). Pagrindiniai aspektai apėmė paciento charakteristikas ir aprašytus klinikinius rezultatus.

4 lentelė. Mokslinių straipsnių atrankos kriterijai

Eilės Nr.	Raktažodžiai	Rastų straipsnių skaičius
1.	Hemophilia A OR haemophilia A	16007
2.	Hemophilia B OR haemophilia B	3088
3.	1 AND 2	17459
4.	Hemophilia [TIAB] OR haemophilia [TIAB]	12975
5.	3 AND 4	19752
6.	Limit 5 to humans, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, case reports, comparative study, evaluation studies, multicenter study, English, German, Russian	6206
7.	6 AND On demand [TIAB] OR on-demand [TIAB] OR episodi*[TIAB]	6493
8.	6 AND 7	134

5 lentelė. Tyrimų, kuriuose buvo pateikti duomenys apie epizodinį gydymą, sisteminę apžvalga

Eilės Nr., autorius, metai, šalis	Tyrimo tipas	Pacientų charakteristikos: Pacientų skaičius (n) Hemofilijos forma Amžius	Gydymo charakteristikos: Pradžios laikas Ankstesnė profilaktika Dozavimas Gydymo dažnis ir trukmė KFK sunaudojimas	Klinikinė išeitis: Bendras kraujavimų dažnis Kraujavimai į sąnarius Sąnarių įvertinimas
1. Ekert ir kt. 1995 (158) Australija	Hemofilijos gydymo tyrimas (6 HGC)	n = 234 Sunki HA (n = 17 profilaktinis gydymas) <18 m. ir >18 m.	1350 TV/kg/m. vaikai; 780 TV/kg/m. suaugusieji	NR
2. Smith ir kt. 1996 (142) JAV	Ekonominio efektyvumo analizė (11 HGC) (palyginamoji)	n = 90 Sunki HA <2 proc. <18 m.	Mediana 1015 TV/kg/m. (metinis)	Bendras: mediana 31,1/m. (metinis)
3. Kavakli ir kt. 1997 (159) Turkija	Kontroliuojamas palyginamasis profilaktinio ir epizodinio gydymo tyrimas (2 grupės)	Dvi grupės: n = 7 (HA n = 6, HB n = 1) (1 grupė); 5,0 (1,5–7) m. n = 10 (HA n = 7, HB n = 3) (2 grupė); 12,5 (1–22) m. Sunki HA ir B <1 proc.	1 grupė: 2073 (1302) TV/kg/m. 2 grupė: NR	Bendras: 1 grupė: 10,5 (3,2) /m. 2 grupė: 9,8 (3,9) /m. Sąnariai: 1 grupė: 5,1 (1,7) /m. 2 grupė: 6,4 (2,4) /m. 1 grupė: OK: 0; PS: 1,1 (1,2) 2 grupė: OK ribos: 5–20; PS ribos: 10–20
4. Szucs ir kt. 1998 (160) Europa (10 šalių)	Socioekonominių aspektų tyrimas (16 HGC) (palyginamasis)	n = 399 (HA n = 335, HB n = 63) HA ir HB: 80,2 proc. sunki, 19 proc. vidutinė 35,3 (14,6) m.	38,3 TV/kg per sav. (mediana 12,5)	Sąnariai: 8,8 per 6 mėn. (mediana 5 per 6 mėn.)
5. Aznar ir kt. 2000, (161) Tusell ir kt. 2002 (162) Ispanija	Multicentrinis klinikinių išeičių tyrimas (11 klinikų)	n = 70 (HA n = 64, HB n = 6) Sunki HA ir HB: n = 41 <1 proc., n = 29 < 2 proc. 21,6 (16–26) m.	57,1 proc. buvo skirti 1 ar daugiau trumpos profilaktikos periodai 1327 TV/kg/m.; 98 728 TV/m.	Sąnariai: 15,1/ m. Pažengusi artropatija: 84,5 proc. OK; 85,7 proc. PS

5 lentelės tęsinys

Eilės Nr., autorius, metai, šalis	Tyrimo tipas	Pacientų charakteristikos: Pacientų skaičius (n) Hemofilijos forma Amžius	Gydymo charakteristikos: Pradžios laikas Ankstesnė profilaktika Dozavimas Gydymo dažnis ir trukmė KFK sunaudojimas	Klinikinė išeitis: Bendras kraujavimų dažnis Kraujavimai į sąnarius Sąnarių įvertinimas
6. Shramm ir kt. 2002, (163) Royal ir kt. 2002 (164) Europa (10 šalių)	Multicentrinis klinikinių išeičių tyrimas (18 HGC) (palyginamasis)	n = 670 (HA n = 556, HB n = 113) HA ir HB (n = 525 sunki, n = 139 vidutinė, n = 70 inhibitoriai) 35,4 m.(13,7) (ribos:11–82)	1224 TV/kg/m. (2355), (0–39 000)	Sąnariai: 7,7 (11,1), ribos: 0–96 per 6 mėn.
7. Fischer ir kt. 2002 (11) Prancūzija	Dviejų retrospektyvinių tyrimų palyginimas	N = 106 (HA n = 88, HB n = 18) Sunki HA ir HB<1 proc. Mediana 22,3 m. (IQR 18,9–25,4)	Pradžios amžius: mediana 1,5 m. (IQR 0,9–3,0) 48 proc. buvo skirti trumpos profilaktikos periodai 1612 (1442) TV/kg/m. (mediana 1260 TV)	Sąnariai: mediana 11,5/m. (IQR 3,8–24,0) Mediana OK: 8 (IQR 3,3–14,0), mediana PS: 16 (IQR 8–28)
8. van den Berg ir kt. 2003 (25) Prancūzija	Publikuotų retrospektyvinių tyrimų analizė (palyginamoji)	n = 116 (HA n = 96, HB n = 20) Sunki HA ir HB<2 proc. (N = 9 vidutinė) 23 m.	Pradžios amžius: 2,2 m. HA, 1,7 m. HB 39 buvo taikoma profilaktika trumpais periodais 1634 TV/kg/m.	Sąnariai: 16,3 / m. OK: 7,7; PS: 18,8
9. Steen Carlsson ir kt. 2003 (165) Norvegija	Dviejų retrospektyvinių tyrimų palyginimas	n = 61 (HA n = 52, HB n = 9) Sunki HA ir HB<1 proc. 35 m. (IQR 27–46)	Pradžios amžius: mediana 1,5 (IQR 0,8–5,3) Dozavimas: 14 TV/kg (IQR 12–16) Mediana 780 TV/kg/m.; (IQR 400–1303), 55 000 TV (IQR 28 000–91 000 TV)/m.	NR
10. Gringeri ir kt. 2004 (26) Europa (6 šalys)	Multicentrinis gyvenimo kokybės tyrimas	n = 101 Sunki HA arba HB<1 proc. 10 m.(4–16)	Infuzijų skaičius per mėn. 3,2 (2,6), 5815 (6753) TV per mėn.	Bendras: 1,1 (1,6) per mėn.

5 lentelės tęsinys

Eilės Nr., autorius, metai, šalis	Tyrimo tipas	Pacientų charakteristikos: Pacientų skaičius (n) Hemofilijos forma Amžius	Gydymo charakteristikos: Pradžios laikas Ankstesnė profilaktika Dozavimas Gydymo dažnis ir trukmė KFK sunaudojimas	Klinikinė išeitis: Bendras kraujavimų dažnis Kraujavimai į sąnarius Sąnarių įvertinimas
11. Gringeri ir kt. 2011, Italija (23)	RKT	n = 19 Sunki A<1 proc. 48,8 (21,2) mėn	Dozavimas: mediana 26,8 TV/kg (min–max, 14–100 TV/kg) Dažnis ir trukmė: 25 TV/kg kas 12–24 h kol visiškai atsistato 3981 TV/mėn.	Bendras: mediana 12,0/ m. ar vidutinis įvykių skaičius per mėn. 1,08 Sąnariai: mediana 5,5/m. Po 10 m.: PS: sąnarių pažeidimas 74 proc. (PS mediana 8, ribos: 2–12)
12. Pollmann ir kt. 2004, Vokietija (166)	Retrospektyvinis pdFVIII ir rFVIII palyginimas	n = 12 Sunki HA<1 proc. NR	Dozavimas: 25 TV/kg FVIII infuzijos reikalingos kraujavimui stabdyti: pd:1,27 (0,07), r:1,26 (0,08)	Bendras: pd: 16,2 (2,1) per 6 mėn., r: 18,8±2,6 per 6 mėn.
13. Kreuz ir kt. 2005, Šiaurės Amerika (ŠA), Europa (EU) (167)	Prospektyvinis rFVIII efektyvumo ir saugumo tyrimas	n = 14 Sunki HA<2 proc. 0,1–25,7 mėn.	Dozavimas: ŠA: 46,9 TV/kg; EU: 56,7 TV/kg 89 proc. reikia vienos ar dviejų infuzijų kraujavimui stabdyti	Bendras: ŠA: 7,9/ m., EU: 9,0/ m.
14. Lippert ir kt. 2005, Vokietija Švedija Jungtinė Karalystė, JK Olandija, NL (168)	Tarptautinė ekonominio efektyvumo analizė (palyginamoji)	n = 230 Sunki HA ir HB<1 proc. Bendras: 35 m. (13) ≤30 m.: 23 (5) >30 m.: 43 (10)	Vokietija: ≤30 m.: 96 091 TV/m., >30 m. 101 281 TV/m.; JK: ≤30 m.77 904 TV/m., >30 m. 58 700 TV/m.; Švedija: > 30 m. 80 853 TV/m.; NL: ≤30 m.51 680 TV/kg, >30 m. 36390 TV/m.	Bendras: Vokietija: ≤30 m. 16,7, >30 m.14,7/ m. JK: ≤30 m. 16,6 >30 m.14,7/ m. Švedija: > 30 m. 14,7/ m. NL: ≤30 m. 16,7 >30 m. 14,7/ m.

5 lentelės tęsinys

Eilės Nr., autorius, metai, šalis	Tyrimo tipas	Pacientų charakteristikos: Pacientų skaičius (n) Hemofilijos forma Amžius	Gydymo charakteristikos: Pradžios laikas Ankstesnė profilaktika Dozavimas Gydymo dažnis ir trukmė KFK sunaudojimas	Klinikinė išeitis: Bendras kraujavimų dažnis Kraujavimai į sąnarius Sąnarių įvertinimas
15. Khoriaty ir kt. 2005, Jungtinė Karalystė (169)	Retrospektyvinis profilaktinio ir epizodinio gydymo palyginimas	n = 42 Sunki HA ir HB 35,8 (15,6) m.	711,1 (781,9) TV/kg/m.	Bendras: 11,4 (11,6) / m.
16. Manco-Johnson ir kt. 2007, JAV (14) (90)	RKT	n = 33 Sunki A<2 proc. 1,6 m. (6–30 mėn)	Dozavimas: 40 TV/kg skubiai Dažnis ir trukmė: 20 TV/kg 24h ir 72 h, tęsti 20 TV/kg kas antrą dieną kol visiškai atsistato (iki 4 sav.) 1819 TV/kg/m. [#]	Bendras: mediana 17,13/ m. Sąnariai: mediana 4,35/ m. Po 6 m.: PS: sąnarių pažeidimas 19 proc. (n = 5), MRT 45 proc. (n = 13)
17. Tagliaferri ir kt. 2008, Italija (170)	Retrospektyvinis apžvalginis kohortų tyrimas (palyginamasis)	n = 84 (HA n = 76, HB n = 8) Sunki HA ir HB<1 proc. (n = 30 suaugusieji > 10 m.; n = 54 suaugusieji ≥18 m.)	2871 (2049) TV/kg/m.	Bendras: 35,8 (24,8)/ m. Sąnariai: 32,4 (23,1)/ m. OK:18,1 (13,1) PS: 13,9 (16,9)
18. Daliri ir kt. 2009, Iranas (171)	Retrospektyvinė profilaktinio ir epizodinio gydymo ekonominio efektyvumo analizė (palyginamoji)	n = 14 Sunki HA<1 proc. 5,43 (1,5) m.	2009 TV/mėn. ar 87,2 TV/kg/mėn.	Bendras: 2,74/ mėn.

5 lentelės tęsinys

Eilės Nr., autorius, metai, šalis	Tyrimo tipas	Pacientų charakteristikos: Pacientų skaičius (n) Hemofilijos forma Amžius	Gydymo charakteristikos: Pradžios laikas Ankstesnė profilaktika Dozavimas Gydymo dažnis ir trukmė KFK sunaudojimas	Klinikinė išeitis: Bendras kraujavimų dažnis Kraujavimai į sąnarius Sąnarių įvertinimas
19. Collins ir kt. 2010, JAV, Europa (172)	Atviras prospektyvinis antrinės profilaktikos ir epizodinio gydymo palyginimas	n = 20 Sunki HA<1 proc. 36,4 (3,5) m.	Dozavimas: 31,3 (18,1) TV/kg 1630 (946) TV/kg/m. (apskaičiuotas)	Bendras: mediana 20,5 (IQR 14–37)/6 mėn. Sąnariai: mediana 15 (11–26)/6 mėn. OK (0–100): 25,3 (11,7); (0–64) 17,2 (9,3)

Pastaba. Reikšmės pateikiamos vidurkiais (SN, standartinis nuokrypis), nebent pažymėta kitaip.

HA – hemofilija A; HB – hemofilija B; HGC – Hemofilijos gydymo centrai (angl. *Haemophilia Treatment Centers*);

pd – plazminiai KFK; r – rekombinantiniai KFK; PS – Pettersson (radiologinis) vertinimo metodas (balų ribos: 0–78); OK– ortopedinis (klinikinis) sąnarių vertinimas (balų ribos: 0–72); MRT – magnetinio rezonanso tomografija; RKT – randomizuotas klinikinis tyrimas;

min – mažiausiai; max – daugiausiai; #padidintos epizodinės terapijos grupė, kai suminė FVIII dozė buvo ne mažiau kaip 80

TV/kg; NR – nenurodyta

Buvo įmanoma rasti keletą heterogeninių tyrimų, kuriais daugiausia lyginamas profilaktinis ir epizodinis gydymo metodai. Tačiau juose išsamiai aprašomas profilaktinis gydymas, o epizodinis gydymo metodas kaip referentinis arba įprastinis pateikiamas nedetalizuojant. Nė viename tyrime nepateikta išsami informacija apie pacientus, gydymą ir rezultatus.

Gali būti, kad 1992 m., paskelbus duomenis apie 25 metų Švedijoje taikyto profilaktinio gydymo patirtį (22) ir pateikus klinikinius ir socialinius tokio metodo privalumus, daugelyje publikacijų buvo analizuojamas ir aptariamasis profilaktinis gydymas (82, 173-180). Tačiau nepaisant ilgalaikių profilaktinio gydymo privalumų (14, 23) epizodinis gydymas vis dar plačiai taikomas. Nepaisant to, kad profilaktika siekiama išvengti kraujavimų, šiuo metodu gydomiems pacientams pasitaiko nedažni kraujavimo epizodai, kuriuos patvirtina tyrimai (181). Be to, kai neįmanoma taikyti profilaktinio gydymo ir epizodinis gydymas yra kaip alternatyvi galimybė, labai svarbu, kad atliktų tyrimų rezultatai ateityje padėtų jį optimizuoti. Adekvačiai taikomas epizodinis gydymas gali būti kaip svarbiausias metodas gydant hemofiliją net pasauliniu mastu.

Gilinantį į aprašytų gydymų charakteristikas: vienkartinė dozė kraujavimo metu, gydymo dažnis ir trukmė, detalus gydymo aprašymas gautas tik iš dviejų RKT (14, 23). Nors juose taikytos skirtingos gydymo metodikos, juos buvo galima palyginti su kitais naujo rekombinantinio FVIII produkto efektyvumo ir saugumo tyrimais, kuriuose nurodoma kraujavimo sustabdymui reikalinga dozė ir infuzijų kiekis (166, 167, 172). Visos vienkartinės dozės buvo kiek didesnės (25–50 TV/kg) lyginant su retrospektyviniuose kohortiniuose tyrimuose naudojamomis epizodinio gydymo dozėmis. Didžiausia vienkartinė dozė (56,7 TV/kg) viename prospektyviniame tyrime buvo aiškinama tuo, kad nebuvo galimybės skirti mažesnę. Mažiausia vienkartinė dozė (14 TV/kg), aprašyta Norvegijos populiacijoje 1989–1999 m., galimai atspindi realią to meto situaciją šalyje.

Pastebimas epizodinio gydymo dozių, taikomų realybėje ir klinikiniuose tyrimuose, skirtumas. Bet optimali hemoragijų gydymui reikalinga faktorių

koncentracija plazmoje nežinoma. Daugelyje tyrimų nurodoma, kad pacientams skirtos santykinai mažos FVIII ir FIX dozės (3–7 ir 20–30 TV/kg), kurios buvo pateikiamos kaip efektyvios (182-187). Ankstyvuosiuose tyrimuose, ieškant optimalios dozės, buvo atsižvelgiama į sąnarinio kraujavimo laipsnį bei skirtingas gydymo schemas (188, 189). Tačiau nuo 1980 m. pabaigos beveik nebuvo atliekami jokie epizodinio gydymo tyrimai, išskyrus naujo rekombinantinio FVIII produkto efektyvumo ir saugumo įvertinimą ir tyrimus, siekiant įrodyti profilaktinio gydymo naudą, lyginant jį su epizodiniu gydymu. Taigi dauguma dabar naudojamų vienkartinių dozių skiriama remiantis ankstyvųjų tyrimų rezultatais, teoriniais skaičiavimais ir klinicine patirtimi (81, 144, 186). Jos yra pateikiamos įvairiose gydymo rekomendacijose (190, 191). Tai parodo, kad nepaisant didelio progreso per 40–50 metų gydant hemofiliją (192) vis dar trūksta įrodymais pagrįstų duomenų apie optimalias vienkartinės KFK dozes ūmiam kraujavimui stabdyti (144). Taip pat trūksta ir įrodymų apie optimalias dozes skirtingiems kraujavimo tipams, įskaitant ir gyvybei pavojingus kraujavimus arba kitas kliniškes situacijas, kuriose efektyvus KFK panaudojimas gali skirtis.

Gydymo trukmė taip pat nebuvo niekur aprašyta, išskyrus dviejuose RKT minimas rekomendacijas (14, 23). Nėra įrodymų, kada gydymą reikia užbaigti. Paprastai tai priklauso nuo to, kada išnyksta simptomai, tačiau tai gali būti nepakankama, kad sąnario funkcija visiškai atsistatytų. Atliktuose tyrimuose su gyvūnais yra duomenų, kad hemostazė reikalinga žaizdoms gyti (193). Be to, žinios apie hemoragijos vystymąsi nuo pradžios iki vėlesnių pakitimų ir galiausiai gijimo galėtų epizodinį gydymą padaryti labiau etiopatogenetinį.

Mokslinėje literatūroje nebuvo tyrimų, nurodančių pradinę dozę, o tai būtų labai svarbus, gydymo sėkmę lemiantis faktorius, aiškinantis dėl kraujavimo prasidėjusią artropatijos patogenezę (101). Epizodinis gydymas ankstyvuojų kraujavimo periodu gali mažiau pažeisti audinius, todėl racionalu kuo anksčiau suleisti pradinę KFK dozę, sustabdyti kraujavimą ir taip apsaugoti nuo galimų pasekmių.

Be to, būtinas ankstyvas gydymas namuose ir paciento bei šeimos narių apmokymas. Detalesnių duomenų apie gydymą namuose, kas leistų greitai ir optimaliai jį pradėti, nebuvo. Tai labai svarbu hemofilija sergančių pacientų gydymo rezultatams ir išėjimams (194).

Epizodiškai gydytų pacientų tyrimuose daugiausia dėmesio skiriama kraujavimo dažniui ir klinikinei ir (arba) radiologinei sąnarių būklei vertinti. Bendras kraujavimų skaičius buvo mažesnis, nei aprašyta ankstesniuose epizodiškai gydytų pacientų tyrimuose – vidutiniškai 30–35 kraujavimai per metus (81). Tai gali būti paaiškinama didėjančiu saugios pakaitinės terapijos prieinamumu ir gydymo intensyvumu per paskutinius 20–30 metų (21). Nepaisant to, epizodiškai gydomiems pacientams vidutinis kraujavimų dažnis per metus yra dešimteriopai didesnis nei gydomiems profilaktiškai (181). Dauguma ilgalaikių rezultatų, paremtų sąnarių išeičių tyrimais, rodė sąnarių pažeidimus ir patvirtino, kad epizodinė terapija neišsaugoja sveikų sąnarių. Vis dėlto įvertinant tai, kad epizodinės gydymo schemos labai įvairuoja tiek skirtingose vietovėse, tiek pasauliniu mastu, yra keletas duomenų apie kai kurių gydymo schemų efektyvumą vertinant poveikį sąnariams.

Įvairiais tyrimais galima buvo palyginti metinį sunaudotą KFK kiekį. Daugumoje tyrimų metinis KFK, reiškiamas TV/kg, sunaudojimas epizodiniam gydymui, sudarė nuo 1/2 iki 1/3 profilaktiniam gydymui sunaudoto kiekio (195). Tačiau duomenys iš besivystančių šalių gali būti kitokie (196). Įvertinant tai, kad sunaudojamas KFK kiekis visoms gydymo schemoms sudaro pagrindines hemofilijos gydymo išlaidas (80–99 proc.) (142, 143), pakaitinė terapija turi būti efektyvi, nepaisant, koks taikomas metodas – profilaktinio ar epizodinio gydymo. Optimalaus epizodinio gydymo rekomendacijos padėtų optimizuoti hemofilijos gydymo išlaidas besivystančiose šalyse.

Apibendrinant iki šiol aprašytus duomenis apie epizodinį gydymą, galima daryti išvadą, kad trūksta duomenų apie pradinės dozės paskyrimo laiką nuo kraujavimo pradžios, hemostazę pasiekti reikalingą KFK dozę bei gydymo intervalus ir jo trukmę. Nėra pakankamai įrodymų, kokia geriausia epizodinio

gydymo schema, siekiant optimalių sąnarių būklės išeičių. Aiškus įrodymais pagrįstų duomenų apie kraujavimo gydymą, siekiant optimalių rezultatų, trūkumas rodo, kad taip pat trūksta ir svarbių žinių, kaip optimizuoti epizodiniam gydymui skiriamus resursus. Tai ypač svarbu tose šalyse, kur epizodinis gydymas yra vienintelė galima gydymo strategija. Norint optimizuoti epizodinį gydymą, būtina atlikti tyrimus.

3.5.4 Naujos hemofilijos gydymo galimybės

Tiriamos naujos hemofilijos gydymo galimybės. Vienas alternatyvių ir perspektyvių pasiūlymų generuoti trombiną yra AF kelio aktyvumo palaikymas, t. y. dėl AFKI pradinės trombino susidarymo fazės slopinimo blokavimas (197, 198). Be to, kitų kelių, kuriais hemartrozė pažeidžia sąnarius, nustatymas gali sąlygoti naujų terapijos būdų atradimą. Vyksta tyrimai siekiant išsiaiškinti, ar gretutinė terapija priešuždegiminiais vaistais (įprastai žaizdoms gyjant kraujo krešėjimas ir uždegimas yra persidengiantys procesai) gali papildyti pakaitinę terapiją KFK ir pagerinti ligos išeitį (107, 199). Atliekant tyrimus su gyvūnais gauta duomenų, rodančių, kad vykstanti hemostazė (gebėjimas formuoti trombiną ir (arba) kiti krešėjimo faktoriai) yra būtina žaizdoms gyti (193). Tai gali būti svarbiausias argumentas nustatant, kiek laiko po įvykusio kraujavimo reikia palaikyti hemostazinius kraujo krešėjimo faktorių kiekius (200). Yra atlikti tyrimai ir gauti rezultatai, pateikiantys įrodymus apie potencialius sinovijos ir kremzlės pažeidimo serologinius ir šlapimo pakaitinius biologinius žymenis, kuriais galima nustatyti sąnarių pažeidimo pradžią ir progresavimą taip atrenkant kandidatus ankstyvajam gydymui (antiangiogeniniai vaistai) ateityje (117, 127, 201).

3.6 Kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo vertinimas

Dėl pasikartojančių hemartrozių kaulų ir raumenų sistemos būklė yra svarbus gydymo efektyvumo požymis. Po hemartrozės gali tęstis patologiniai procesai, sukeliantys klinikinius, radiologinius ir GK pokyčius (202).

Kaulų ir raumenų sistemos pažeidimas yra progresuojanti ir negrįžtama liga, kuri prasideda dėl kraujavimo į sąnarius dar vaikystėje, o išryškėja dažniausiai antrajame gyvenimo dešimtmetyje (203). Be to, šiuolaikinis hemofilijos gydymas yra susijęs su sąnarių pažeidimo išsivystymo profilaktika, todėl net ir jaunų pacientų, kuriems sėkmingai taikoma pirminė ar antrinė profilaktika, kaulų ir raumenų sistemos būklės rezultatai yra svarbiausia ligos išėitis tiek klinikinėje praktikoje, tiek tyrimuose (204).

Šiuo metu tiriant sergančiuosius hemofilija taikomi įvairūs klinikiniai ir radiologiniai vertinimo metodai. Tyrimais siekiama įvertinti ilgalaikius kaulų ir raumenų sistemos būklės pokyčius, nustatyti įvairių gydymo schemų efektyvumą. Kartu su pažangiais gydymo metodais atsirado pagrįstų, patikimų, pokyčiams jautrių ir prognostiškai vertingų kaulų ir raumenų sistemos būklės įvertinimo metodų (205). Šie ligos išėičių vertinimo metodai leidžia tiksliai įvertinti gydymo strategijas, dokumentuoti ligos poveikį kiekvienam pacientui, įvesti progresuojančio sąnarių pažeidimo gydymo ar prevencijos strategijas ir visuotinai interpretuoti bei lyginti rezultatus.

Fizinė būklė (sąnarių būklė), funkcinis pajėgumas ir GK dabar jau gali būti įvertinti standartizuotais metodais. Dauguma šių metodų sukurti tarptautinių ekspertų darbo grupėse ir buvo tikrinami įvairiose srityse. Tinkamai naudojant šiuos metodus galima palengvinti atlikti mokslinius tyrimus ir padėti dalytis patirtimi (55, 206).

Sąnarių būklė labai svarbu įvertinti tam tikrais kriterijais, tokiais kaip kraujavimo dažnis, skausmas, patinimo laipsnis, JA, krepitacija, raumenų jėga, pusiausvyra ir eisena. Tam naudojami fiziniai sąnarių būklės vertinimo metodai, kurie padeda išmatuoti struktūrinį ir funkcinį sąnarių pažeidimą (55).

Fizinė kaulų ir raumenų sistemos būklė gali būti įvertinta kiekybiškai apskaičiuojant pažeidimą.

Dažniausiai buvo vertinama sąnarių JA (51). Vėliau prireikė sukurti sąnarių būklės vertinimo metodą, kuriuo būtų galima plačiau įvertinti fizinius sąnarių pažeidimo simptomus. Prieš kelis dešimtmečius buvo parengti keli kaulų ir raumenų būklės įvertinimo vaikams ir suaugusiesiems metodai. Anksčiausiai paskelbtas ir plačiausiai naudotas hemofilinės artropatijos vertinimo metodas buvo PHF skalė, sukurta 1980 m. pradžioje. Ji skirta hemofilija sergantiems pacientams visame pasaulyje, pirmiausia suaugusiesiems (35). Ši skalė sukurta dar neprasidėjus profilaktikos erai, kai pakaitinė terapija hemofilija sergantiems pacientams gydyti buvo prieinama mažesnėmis dozėmis ir sąnarių pažeidimo rizika buvo didesnė. Šio vertinimo metodo taikymas visame pasaulyje (12, 19, 22, 161) dokumentavo natūralią hemofilijos eigą ir nustatė, kad sąnarių būklė nuolat gerėja pradėjus taikyti visapusišką priežiūrą hemofilija sergantiems pacientams (12, 34). Tačiau, pradėjus profilaktinį gydymą ir skiriant ypatingą dėmesį sąnarių apsaugai ir komplikacijų dėl pasikartojančių hemartrozių prevencijai, nustatyta, kad PHF skalė nėra pakankamai jautri tiriant ankstyvus sąnarių pažeidimus ir netinkama vertinti sąnarių būklę vaikams (34, 37, 39). Vertinant sąnarių būklę PHF metodu, yra daug užduočių, kurių negalima atlikti vaikams dėl jų nepakankamo išsivystymo ir ja neįmanoma nustatyti įprastų, būdingų sveikiems vaikams, fiziologinių kaulų ir raumenų sistemos vystymosi pokyčių (33, 207, 208). Be to, šis metodas neįvertina raumenų jėgos – fiziniam aktyvumui svarbios funkcijos. Dėl šių trūkumų metodas nuo 1993 m. buvo pakartotinai modifikuojamas JAV ir Kanados hemofilijos centruose, pridodant eisenos ir jėgos įvertinimą (37, 41, 209). Taip pat 1990 m. pabaigoje švedų tyrėjai, siekdami padidinti metodo jautrumą, inicijavo PHF metodo peržiūrą (38). Ilgainiui PHF skalė kartu su įvairiais jos pakeitimais buvo pripažinta kaip netinkama vertinti profilaktinio gydymo rezultatų. Taip pat PHF sistemai trūko dokumentuotų patikimumo ir pagrįstumo tyrimų (210). Vėliau tarptautinei ekspertų grupei peržiūrėjus esamus sąnarių būklės vertinimo metodus buvo

parengtas susitarimas sukurti vieną tarptautinį sąnarių būklės vertinimo metodą (41, 42). Suinteresuoti klinikiniai ekspertai ir mokslininkai suformavo Tarptautinei profilaktikos tyrimų grupei (angl. santr. IPSTG) priklausančią Fizioterapijos ekspertų darbo grupę (40), kuri apibendrina bei suderina esamus sąnarių vertinimo metodus (PHF, Kolorado ir Stokholmo) ir sukūrė jautresnį metodą. 2003 m. buvo paskelbtas naujas tarptautinis metodas – Hemofilijos pažeistų sąnarių būklės vertinimo metodo (angl. santr. HJHS) 1.0 versija. Tikslas – sukurti tokį metodą, kuriuo galima būtų nustatyti ankstyvus sąnarių pokyčius, taip pat įvertintų įprastą vaikų vystymąsi, būtų patikimas, pagrįstas ir paprastas naudoti. Taip pat siekta pateikti vieną tarptautinį vertinimo metodą hemofilija sergančių vaikų sąnarių būklei įvertinti norint stebėti hemofilijos gydymo efektyvumą (37, 39, 40, 42, 206, 211).

HJHS metodu vertinama 11 kriterijų ir nustatomas sąnarių pažeidimas 4–18 m. vaikams (42). Vertinami šeši labiausiai hemofilija sergantiems asmenims pažeidžiami sąnariai – čiurnos, keliai ir alkūnės. Kiekvienas šešių sąnarių vertinamas atskirai įvairiais aspektais ir nustatomas sunkumo laipsnis (žr. 2 ir 3 priedus). Bendra eisenos būklė vertinama atskirai (ėjimas, lipimas laiptais, bėgimas ir šokinėjimas ant vienos kojos). Bendras sąnarių būklės įvertinimas (šešių sąnarių balų suma) ir bendras eisenos vertinimas sudaro bendrą įvertinimą, kurio skalė yra nuo 0 iki 124 (2.0 versija) arba 148 (1.0 versija), kur 0 rodo, kad sąnariai nepažeisti. Naujas metodas buvo išbandytas 2003 m. rugsėjo mėn., kai keturi fizioterapeutai iš Kanados, JAV ir Švedijos atliko pradinį patikimumo tyrimą aštuoniems vaikams. HJHS 1.0 versijos patikimumo tyrimo rezultatai parodė, kad šio metodo patikimumas yra labai didelis, vidinės kontrolės patikimumo koeficientas – 0,83 ir pakartotinio tyrimo koeficientas – 0,89 (42, 206). Siekiant, kad HJHS būtų patikimas ne IPSTG naudotojams, 2005 m. buvo išleistas vartotojo vadovas kartu su HJHS vaizdo instrukcijomis. Kitas HJHS patikimumo tyrimas buvo atliktas 2009 m. Kinijoje (43). Keturi fizioterapeutai iš skirtingų Kinijos hemofilijos centrų ištyrė aštuonis hemofilija A sergančius pacientus, kurių amžius buvo nuo 6 iki 17 m., naudodami HJHS 2.1 versiją. Tiriamų subjektų sąnarių pažeidimai buvo

įvairūs. Bendras patikimumas labai didelis, lyginant su anksčiau atliktu HJHS patikimumo tyrimu, vidinės kontrolės koeficientas – 0,90, o pakartotinio tyrimo koeficientas – 0,91. 2006–2007 m. užbaigtas multicentrinis HJHS pagrįstumo (validumo) tyrimas (44, 212). Juo siekta įvertinti, ar šiuo metodu patikimai nustatomas sąnarių pažeidimas lengva, vidutine ir sunkia hemofilija A ar B sergantiems pacientams. Lygiagrečiai buvo lyginamas originalaus PHF metodo patikimumas ir jautrumas. Tyrime dalyvavo iš penkių centrų (Stokholmo, Utrechto, Denverio, Monrealio ir Toronto) 226 pacientai (vidutinis amžius – 10,8 m.), sergantys lengva (17 proc.), vidutine (15 proc.) ir sunkia (68 proc.) hemofilija. Nustatyta, kad šešių sąnarių būklę vertinančio HJHS rezultatai koreliavo su PHF skale, tačiau HJHS buvo 97 proc. tikslesnis nustatant lengvą, vidutinę ir sunkią ligos formas daugumai pacientų, kurie gydyti profilaktiškai ($T = 5,80$, $p = 0,06$). Vidutinė HJHS balų suma, kai sunki hemofilija, buvo 6, vidutinė – 4 ir lengva – 3. Taip pat HJHS buvo 74 proc. efektyvesnis nei PHF skalė diferencijuojant pacientus, kurie gydyti profilaktiškai, ir tuos pacientus, kuriems kraujavimas pasireiškė retai ir jiems niekada nebuvo taikomas profilaktinis gydymas ($T = 7,32$, $p = 0,007$). Vidutinė HJHS balų suma profilaktiškai gydytiems pacientams buvo 6, o tiems, kuriems niekada nebuvo taikytas profilaktinis gydymas – 3. Tiriant tik sunkia hemofilija sergančius pacientus, HJHS buvo 63 proc. efektyvesnis nei PHF skalė diferencijuojant pacientus, gydytus taikant pirminę profilaktiką (vidutinis HJHS = 5,0), antrinę profilaktiką (vidutinis HJHS = 9,0) bei epizodiškai gydytus pacientus (vidutinis HJHS = 11,5) ($T = 19,5$, $p = 0,00006$). Remiantis HJHS pagrįstumo tyrimo rezultatais (212), 2008 m. buvo sukurtos 2.0 ir 2.1 versijos pašalinant ar modifikuojant nereikalingus ar mažai jautrius vertinimo kriterijus. Kiti pakeitimai, apimantys sąnarių skausmą, ašinį ištiesinimą, sąnarių nestabilumą ir eiseną, buvo pašalinti iš HJHS 1.0 versijos.

3.7 Sergančiųjų hemofilija priežiūros plėtra Lietuvoje

Iki 1990 m. diagnostikos ir gydymo galimybės pacientams, turintiems kraujo krešėjimo sutrikimų, mūsų šalyje buvo nepakankamos. Situacija pradėjo gerėti 1990 m. Lietuvai atgavus nepriklausomybę. 1994 m. Lietuvos žmonių, sergančių hemofilija, asociacija (LŽSHA) prisijungė prie PHF, netrukus buvo patvirtinta Malmės ir Klaipėdos bendradarbiavimo programa. Vienas pirmųjų bendradarbiavimo uždavinių – sudaryti Klaipėdos regiono hemofilija sergančiųjų registrą. Siekiant įvertinti hemofilija sergančiųjų priežiūros kokybę Lietuvoje, epizodiškai gydyti Lietuvos pacientai buvo palyginti su atitinkama kohorta, kuriems buvo taikyta profilaktika, Malmėje. Objektiviausias šio tyrimo kriterijus buvo ortopedinis sąnarių būklės įvertinimas. Grupių palyginimas parodė, kad Klaipėdos pacientų sąnarių būklė buvo daug blogesnė nei Malmės vyresnių pacientų kohortoje (18–32 m.), nors Malmės pacientai buvo gydomi šiandienos standartų neatitinkančiu profilaktiniu metodu (30). Taigi šio tyrimo rezultatai parodė, kad būtina inicijuoti intensyvesnę pakaitinę terapiją Lietuvos HSŽ, pradėti ją jaunesniame amžiuje ir užbaigti registro sudarymą.

1998 m. Ivaškevičius ir kt. (31) atliko tyrimą, kuriuo buvo įvertinti 71 hemofilija A ir B sergančio paciento fenotipo ir genotipo duomenys, atitinkantys apie 80 proc. Lietuvos HSŽ. FVIII ir FIX genų mutacijos buvo nustatytos 96,8 proc. giminystės ryšiais nesusijusiems hemofilija A ir visiems hemofilija B sergantiems pacientams. Remiantis gautais duomenimis turėjo būti sudarytas Lietuvos NHR. Nepaisant pastangų, tuo metu sudaryti registro nepavyko, tačiau dauguma gautų genetinių tyrimų duomenų buvo panaudoti diagnostikos ir gydymo tikslais ir turėjo labai didelės įtakos hemofilijos medicininės priežiūros raidai Lietuvoje. Atsirado galimybė teikti genetines konsultacijas, tarp jų atlikti ir prenatalinę diagnostiką.

Iki 2007 m. nebuvo jokių apibrėžtų hemofilijos gydymo standartų, išskyrus KFK skyrimą ir jų apribojimus. Daugumai HSŽ standartinis gydymo metodas buvo epizodinis gydymas, pacientams skirti iš plazmos gauti KFK ir

tik nedaugeliui rekombinantiniai. Iš esmės epizodinis gydymas buvo prieinamas, tačiau remiantis Lietuvos sveikatos apsaugos sistema, KFK šeimos gydytojas arba gydytojas hematologas galėdavo išrašyti tik ne daugiau kaip tris vienkartinės dozes per vieną apsilankymą. Tai kėlė ypatingus reikalavimus pacientui ir jo šeimai, kartais apribodavo tinkamą ir savalaikį pakaitinės terapijos paskyrimą. Visiems HSŽ buvo prieinamas gydymas namuose, tačiau dauguma šeimų susidurdavo su veninės prieigos sunkumais, todėl prasidėjus kraujavimui, vykdavo į gydymo įstaigą. Kai kuriems sunkia hemofilija sergantiems vaikams implantuodavo centrinės venos katetrą. HSŽ gydymas, jo veiksmingumas ir ligos išeitys – viskas vertinta nereguliariai, išskyrus atvejus, kai prasidėdavo gausus kraujavimas ir pacientas atsidurdavo gydymo įstaigoje. Dėl šios priežasties tikslų ir šios ligos stebėsenai svarbių duomenų, tokių kaip visų kraujavimo epizodų ir kraujavimo į sąnarius skaičiaus, jų priežasties, amžiaus, kada pasireiškė pirmasis kraujavimas, pakaitinės terapijos pradžios, labai trūko. Šią situaciją apsunkino ir tai, kad nebuvo HSŽ bendros duomenų bazės. Be to, profesionali pagalba HSŽ prieinama 8 valandas, 5 dienas per savaitę ir tik didžiosiose Lietuvos ligoninėse. Sudėtingesnių gydymo metodų, tokių kaip imuninė tolerancija ar taip reikalingų specializuotų fizioterapijos paslaugų, nebuvo.

Tačiau kartu su didele pažanga hemofilijos gydymo srityje Europoje ir JAV 2007 m. buvo išleistos HSŽ gydymo rekomendacijos Baltijos šalyse. Jos buvo paremtos klasikiniu, Švedijoje naudojamu didelių profilaktikos dozių metodu ir rekomendavo naudoti rekombinantinius KFK vaikams iki 18 m. Nuo to laiko Lietuvoje pradėta taikyti profilaktinį gydymą kaip pirmo pasirinkimo gydymą naujai diagnozuotiems hemofilija A ar B sergantiems vaikams. Tai buvo didelis iššūkis tiek HSŽ, tiek jų šeimos nariams. Nepaisant atsitiktinių problemų dėl KFK trūkumo, pagrindinis profilaktinio gydymo taikymo stabdys buvo pacientų nepasitikėjimas tokio gydymo nauda. Tuomet hemofiliją gydantys asmenys palaikė ir skatino pacientus bei jų šeimas priimti ilgalaikius profilaktinio gydymo įsipareigojimus ir įtvirtino ilgalaikį gydymą klinikinėje praktikoje. Be to, šiame etape reikėjo Sveikatos apsaugos

ministerijos, LŽSHA ir KFK gamintojų palaikymo, siekiant, kad KFK būtų prieinami HSŽ. Situaciją pavyko pagerinti ir nuo 2009 m. birželio mėn. Sveikatos apsaugos ministro įsakymu visi KFK buvo daug lengviau prieinami sunkia hemofilijos forma sergantiems žmonėms, jų skyrimas apribotas iki 10 dozių kiekvienam pacientui vieno apsilankymo pas gydytoją metu vietoje buvusių trijų dozių. Dėl šių pokyčių FVIII sunaudojimas vienam pacientui 2009 m., buvęs <2 TV *per capita*, 2010 m. jau siekė 2,96 TV (29).

Siekiant toliau gerinti HSŽ priežiūrą Lietuvoje, LŽSHA ėmėsi iniciatyvos ir 2011 m. pradėjo projektą, kurio pagrindinis tikslas – pagerinti fizinės terapijos ir reabilitacijos sistemą HSŽ Lietuvoje organizuojant mokymus fizioterapeutams ir psichologams (213). Be to, pradėtas ir kitas svarbus projektas ir mokslinis darbas, padėsiantis išsiaiškinti visų Lietuvoje gyvenančių HSŽ burnos sveikatos būklę ir jai įtakos turinčius veiksnius.

Šiuo tyrimu siekiama įvertinti hemofilijos priežiūros Lietuvoje dabartį ir planuoti HSŽ priežiūrą ateityje. Kadangi tolesniam visapusiškos HSŽ priežiūros planavimui ir organizavimui reikalingos nuodugnios žinios apie hemofiliją sergančiųjų populiaciją, kurių nebuvo, sudaryta tiksli Lietuvos vaikų, sergančių hemofilija, duomenų bazė ir įvertinta sąnarių būklė kaip pagrindinė hemofilijos pasekmė siekiant nustatyti naujos standartizuotos HJHS skalės panaudojimo tinkamumą ir sąnarių pažeidimą dėl kraujavimo atsižvelgiant į amžių, kai vystosi kaulų ir raumenų sistemos pokyčiai, ir taikomą gydymo būdą.

4. Tiriamieji ir tyrimo metodika

Tyrimas atliktas 2008–2011 m. dviejuose centruose: Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, ir Aarhus universiteto ligoninėje (Danija). Tyrimas buvo patvirtintas Lietuvos bioetikos komitete (leidimas atlikti biomedicininį tyrimą 2008-01-24 Nr. 4) ir Danijos Midtjylland regiono bioetikos komitete (paraiškos Nr. M-20110129). Buvo gauti raštiški pacientų ar jų tėvų sutikimai, pateikus jiems žodinę ir rašytinę informaciją.

4.1 Hemofilija sergančių pacientų duomenų bazės sudarymas

Lietuvoje

Tiriamieji. Hemofilija sergančių ligonių priežiūra Lietuvoje iki 2007 m. nebuvo gerai koordinuojama, nes trūko vientiso pacientų registro. Remiantis vietiniais Vaikų ligoninės, Vaikų onkohematologijos centro, Klaipėdos jūrininkų ligoninės ir Lietuvos žmonių, sergančių hemofilija, asociacijos pacientų sąrašais, buvo atrinkti 0–17 m. hemofilija sergantys pacientai ir sudarytas jungtinis sąrašas. Su atrinktais pacientais susisiekti telefonu ir jie pakviesti atvykti į Vaikų onkohematologijos centrą, Vaikų ligoninę dalyvauti tyrime.

Iš visų jungtiniame sąrašė esančių ($n = 45$) hemofilija A ir B sergančių pacientų, jaunesnių nei 18 m., 2008 m. buvo susisiekti su 95,5 proc. pacientų ($n = 43$). Tyrime sutiko dalyvauti 87 proc. pacientų ($n = 39$). Dauguma HSŽ jau daugelį metų dėl savo ligos nesikreipė į pagrindinių ligoninių gydytojus hematologus. Vieno sunkia hemofilijos forma sergančio paciento adresas buvo neteisingas, rasti nepavyko, o Valstybinės ligonių kasos (VLK) duomenų bazėje nebuvo jokių duomenų apie jo gydymą, todėl jis buvo išbrauktas iš sąrašo. Su kitu sunkia hemofilija sergančiu pacientu susisiekti nepavyko dėl socialinių šeimos aplinkybių. Tyrime nedalyvavo keturi pacientai, sergantys vidutine arba lengva hemofilijos forma ($n = 4$), ir vienas – sergantis sunkia

forma. Kadangi buvo žinomi duomenys apie šių pacientų ligos tipą ir sunkumą, jie buvo įtraukti į galutinį jaunesnių nei 18 m. HSŽ sąrašą. Šis sąrašas buvo nuolatos papildomas ir koreguojamas.

Informacija apie demografinius duomenis, šeimos istoriją, įskaitant ir genealogiją, kontaktus ir gydymą buvo surinkta apklausiant pacientus. Duomenys apie hemofilijos formos sunkumą, ligos genotipą (kur įmanoma) buvo gauti iš medicininių įrašų arba anksčiau atlikto Lietuvos HSŽ genotipo tyrimo duomenų bazės (31). Demografiniai Lietuvos populiacijos duomenys gauti iš Lietuvos statistikos departamento leidinių „Lietuvos statistikos metraštis 2011“ ir „Lietuva skaičiais 2012“ (www.stat.gov.lt, paskutinė prieiga 2012 m. gruodžio 11 d.).

Hemofilija sergančių 0–17 m. pacientų paplitimas Lietuvoje apskaičiuotas nustatčius ligos atvejų skaičių padalijus iš atitinkamo amžiaus Lietuvos berniukų populiacijos 2008–2011 m. ir padauginus iš 100 000 (ligos atvejai apskaičiuoti 100 000 berniukų). Sergamumas buvo įvertintas naujų hemofilijos atvejų skaičių per metus dalijant iš gimusių berniukų skaičiaus ir padauginus iš 10 000 (naujų atvejų dažnis apskaičiuotas 10 000 gimusių berniukų).

Laboratoriniai tyrimai. Specifiniai koaguliacijos tyrimai buvo atliekami pasirinktinai, t.y. visi vidutine ar lengva hemofilijos forma sergantys pacientai, kuriems nustatyti ribiniai tyrimų rezultatai, tirti pakartotinai. FVIII ir FIX aktyvumo (FVIII:C ir FIX:C) tyrimai atlikti Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, laboratorinės diagnostikos skyriaus biochemijos laboratorijoje. Kraujo mėginiai buvo imami į vakuuminius kraujo mėgintuvėlius: 9 tūriai kraujo vienam tūriui 0,109M (3,2 proc.) natrio citrato, centrifuguojami 15 min., 2500 g tuoj pat po kraujo priėmimo ir plazma surenkama į plastmasinius mėgintuvėlius. FVIII:C ir FIX:C tirti kaip galima greičiau po mėginio paėmimo vienos pakopos aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) pagrindu naudojant reagentą – FVIII arba FIX deficitinę plazmą (*STA Stago Deficient VIII* arba *IX*).

Laboratorijos nustatytos FVIII:C ir FIX:C rekomenduojamos ribos sudaro 60–150 proc. Atsižvelgiant į krešėjimo faktorių aktyvumą nustatytos trys hemofilijos sunkumo formos – sunki, vidutinė ir lengva, atitinkamai: <1 proc., 1–5 proc. ir >5–40 proc. (70).

Visiems pacientams atlikta FVIII inhibitorių paieška. Surinkus kraujo mėginius (vakuuminiai mėgintuvėliai su natrio citratu), Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, Laboratorinės diagnostikos syriaus biochemijos laboratorijoje, atliktas jų paruošimas centrifuguojant (15 min., 2500 g) ir atskiriant kraujo plazmą, kuri saugota šaldiklyje, esant minus 70⁰C. Užšaldyti mėginiai išsiųsti į Klaipėdos jūrininkų ligoninės laboratoriją inhibitoriams nustatyti (Bethesda tyrimas). Laboratorijos nustatytos FVIII inhibitorių rekomenduojamos ribos <0,6 BV/ml. FIX inhibitorių ištyrimui nebuvo laboratorinių galimybių, todėl jie nenustatyti.

Jeigu nebuvo žinoma, koks FVIII ar FIX genotipas, kraujo mėginiai siųsti į Bonos universiteto klinikos, Eksperimentinės hematologijos ir transfuzinės medicinos instituto Hemofilijos centro laboratoriją Vokietijoje.

Metinis krešėjimo faktorių koncentratų sunaudojimas ir gydymo pokyčiai. Siekiant nurodyti veiksnius, susijusius su metiniu KFK poreikiu (daugiausia krešėjimo faktorių reikia sunkia hemofilijos forma sergantiems pacientams), pasirinkta analizuoti KFK sunaudojimą sergant sunkia hemofilijos A forma. Hemofilija B sergantys pacientai neįtraukti, kadangi hemofilija B laikoma lengvesnės eigos liga, todėl KFK kiekiai gali labai skirtis nuo hemofilija A sergančių pacientų. Duomenys apie sunaudotus KFK kiekius sergant sunkia hemofilija gauti iš VLK duomenų bazės. Elektroninė duomenų bazė veikia nuo 2003 m., gauti 2003–2008 m. duomenys. 2009 m. ir vėlesnių duomenų į šį tyrimą neįtraukta, kadangi nuo 2009 m. labai keitėsi hemofilijos gydymas ir stebėsena Lietuvoje. FVIII vartojimas buvo analizuojamas pagal registruotus tarptautinius vienetus (TV) vienam sunkia hemofilijos A forma sergančiam asmeniui kiekvienais metais. Inhibitorių turintys pacientai nebuvo įtraukti.

Siekiant išanalizuoti ir pateikti gydymo pokyčius nuo 2007 m., pradėta registruoti tiksli ir išsami informacija apie taikomą gydymą (t. y. profilaktinis ar epizodinis) ir naudojamą KFK preparatą įskaitant pacientų dienoraščių įrašus. Visi pacientai apsilankydavo Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Vaikų ligoninėje konsultuotis ne mažiau kaip vieną kartą per metus. Profilaktinis gydymas apibrėžtas kaip FVIII infuzija mažiausiai du kartus per savaitę ir FIX infuzija mažiausiai vieną kartą per savaitę ir ne mažiau kaip 45 savaites per metus. Epizodinis gydymas apibrėžtas kaip gydymas tik kraujuojant arba mažiau nei 3 savaitės profilaktinio gydymo per metus.

4.2 Sąnarių būklės įvertinimas sunkia hemofilija sergantiems pacientams

Tiriamieji. Tyrime dalyvavo 4–17 m. berniukai, atitinkantys šiuos įtraukimo į tyrimą kriterijus: sunkia įgimta hemofilijos A ar B forma sergantys pacientai, kuriems nustatytas FVIII ir FIX aktyvumas <1 proc., neturintys ir praeityje neturėję inhibitorių (<0,6 BV/ml, Bethesda metodas) ir kuriems nebuvo ūmaus kraujavimo epizodų dvi savaites iki tyrimo pradžios. Atsižvelgiant į šio tyrimo hipotezę, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal amžių: 4–9 m. (I grupė) ir 10–17 m. (II grupė).

Hemofilijos pažeistų sąnarių vertinimo metodas. Šešių pagrindinių sąnarių (alkūnių, kelių, čiurnų) ir eisenos tyrimas abiejose šalyse (Lietuvoje ir Danijoje) buvo atliktas pasitelkiant tą patį vertinimą naudojant Hemofilijos pažeistų sąnarių vertinimo metodo (HJHS) 2.0 versiją. HJHS tinkamam naudojimui buvo remiamasi vartotojo instrukcija ir instrukcijas papildančia vaizdo medžiaga. Kiekvienas sąnarys buvo vertinamas atskirai atsižvelgiant į aštuonis kriterijus (patinimas, patinimo trukmė, raumenų atrofija, krepitacija

judant, lenkimo, tiesimo sutrikimas, skausmas sąnaryje ir jėga) ir pagal surinktų balų skaičių priskiriamas atitinkamai sunkumo kategorijai, kai kiekvienas sąnarys vertinamas balais nuo nulio, kas atitinka geriausią įmanomą sąnario būklę iki 20. Bendra eisenos būklė buvo vertinama atskirai nuo nulio, rodančio, kad visi gebėjimai (ėjimas, lipimas laiptais, bėgimas, šokinėjimas ant vienos kojos) vertintini kaip norma iki keturių, rodančių, kad nė viena funkcija nebuvo vertinama kaip normali. Bendras sąnarių būklės įvertinimas (šešių sąnarių vertinimo suma) ir bendras eisenos įvertinimas kartu sudaro nuo 0 iki 124 balų, kur 0 reiškia, kad vertinamas sąnarys nepažeistas. Kiekvienam pacientui tyrimo metu buvo užpildyti pirminių duomenų lapai (žr. 2 priedą). Po sąnarių įvertinimo buvo užpildyti HJHS vertinimo lapai (žr. 3 priedą).

Dviejų centrų skirtingos gydymo taktikos ir pacientų stebėsenos vertinimas. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal taikomą gydymo metodiką: epizodinio gydymo grupė (Lietuva) ir profilaktinio gydymo grupė (Danija).

Lietuvoje gydymas buvo skiriamas kraujuojant (epizodinio gydymo grupė). Pacientai gydyti namuose arba gydymo įstaigoje. Gydymas namuose apibrėžiamas kaip intraveninė pakaitinė terapija KFK namų aplinkoje, o sveikatos priežiūros gydymo įstaigoje – kaip paciento ar jo tėvų negebėjimas atlikti KFK infuzijos namuose. Remiantis Lietuvos sveikatos apsaugos sistemos reikalavimais, kiekvienam pacientui KFK skyrė šeimos gydytojas arba hematologas iki trijų vienkartinį dozių vienam pacientui vieno apsilankymo metu. Šios grupės stebėseną buvo ribota, nes pacientus konsultavo šeimos gydytojai, o gydytojai hematologai tik tuomet, kai jie gydėsi ligoninėje esant gausiam kraujavimui.

Danijoje profilaktinis gydymas buvo pagrindinis gydymo metodas (profilaktinio gydymo grupė), apibrėžiamas kaip ilgalaikė terapija reguliariomis KFK infuzijomis pagal Nilsson ir kt. principus (22) ir atliekamas ne mažiau kaip tris kartus per savaitę pacientams, turintiems FVIII trūkumą, arba du kartus per savaitę turintiems FIX trūkumą. Pacientai pradėti gydyti

namuose ankstyvajame amžiuje ir gydymas buvo visiems prieinamas. Dėl kraujavimo į sąnarius skirta viena ar daugiau 25–40 TV/kg faktoriaus infuzijų, atsižvelgiant į kraujavimo intensyvumą, tol, kol jis sustabdomas. Pacientai buvo reguliariai stebimi siekiant nustatyti gydymo efektyvumą. Per profilaktinius vizitus pacientams kas šešis mėnesius buvo atliekama bendra medicininė apžiūra, įvertinama sąnarių būklė, nustatomi inhibitoriai ir jei reikia, patikslinama KFK dozė.

Duomenų surinkimas. Profilaktinio gydymo grupės (Danijos pacientų) duomenys surinkti nuosekliai per reguliarius vizitus hemofilijos centre nuo 2010 m. sausio iki 2011 m. birželio mėn. Visi pacientai atrinkti atsitiktinai atsižvelgiant į gimimo datą. Šioje grupėje duomenys apie profilaktinio gydymo pradžią ir metinį kraujavimo epizodų dažnį paimti iš hemofilijos centro gydymo ataskaitų. Metinis kiekvieno paciento suvartoto KFK kiekis gautas iš ligoninės vaistinės duomenų bazės (2010 m. sausis – 2011 m. vasaris).

Į epizodinio gydymo grupę (Lietuvos pacientų) įtraukti pacientai 2008 m. lapkričio – 2009 m. balandžio mėn. 16 Lietuvos pacientų atitiko pagal iš anksto nustatytą amžiaus kriterijų (+/- vieneri metai) 16 Danijos pacientų. Surinkti demografiniai duomenys, tokie kaip gimimo metai, ūgis, svoris, hemofilijos tipas ir sunkumo forma, gydymo schema (t. y. FVIII ar FIX koncentratas, dozės, režimas ir gydymas namie / gydymo įstaigoje) ir duomenys apie inhibitorius, taip pat informacija apie bendrą metinį KFK sunaudojimą nuo 2007 m. sausio iki 2008 m. gruodžio mėn. Per tyrimą sąnariai, į kuriuos dažnai kraujuojama, apibrėžti kaip ≥ 3 kraujavimo epizodų į tą patį sąnarį šešių mėn. laikotarpiu. Kadangi per tyrimą Lietuvoje nebuvo įvesta kraujavimo epizodų registracijos sistema pacientų dienoraščių forma, duomenų apie metinį kraujavimo dažnį nėra. Duomenys apie amžių, kai pradėtas pakaitinis gydymas, ir gydymą namuose nepakankami, nes nėra tikslių įrašų.

Duomenų rinkimas baigtas 2011 m. gruodžio 31 d. Duomenys apie tyrime dalyvavusius asmenis pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Tiriamieji pacientai

Hemofilijos sunkumo forma	Pacientų skaičius	Amžius, metai
Sunki hemofilijos forma (Lietuva)	28	0–17
Vidutinė hemofilijos forma (Lietuva)	6	0–17
Lengva hemofilijos forma (Lietuva)	14	0–17
Sunki hemofilijos forma (Danija)	16	4–17
Iš viso	64	

4.3 Statistinė duomenų analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant STATA 10 versiją (*Stata Corp., College Station, TX, USA*). Duomenys pateikiami kaip vidurkiai (SN) arba medianos su tarpkvartiliniu pločiu (angl. santr. IQR), arba ribomis ir procentais.

Satterthwaite's dviejų mėginių t-testas su nevienoda dispersija naudotas statistiniam vidutinių HJHS gautų verčių palyginimui amžiaus grupėse. Skirtumas tarp vidutinių HJHS verčių alkūnėse, keliuose ir čiurnose tikrintas naudojant vienos pusės dispersinę analizę. Naudojant Bonferroni tyrimą atlikta daug palyginimų. Reikšmingumo lygis buvo priimtas $<0,05$.

Neporiniams duomenims naudotas *Student t* testas arba neparametrinis Mann-Whitney U testas. Sutapusių pacientų rezultatų poros buvo analizuojamos naudojant t kriterijų rezultatų porų skirtumams nustatyti arba neparametrinį Wilcoxon ženklų kriterijų su dvipuse kritine sritimi tarp gydymo grupių. Reikšmingumo lygmuo buvo priimtas $<0,05$.

Kiti tyrimų duomenys analizuoti naudojant aprašomąją statistiką.

5. Rezultatai

5.1 Demografinių duomenų ir pakaitinio gydymo krešėjimo faktorių koncentratų analizė

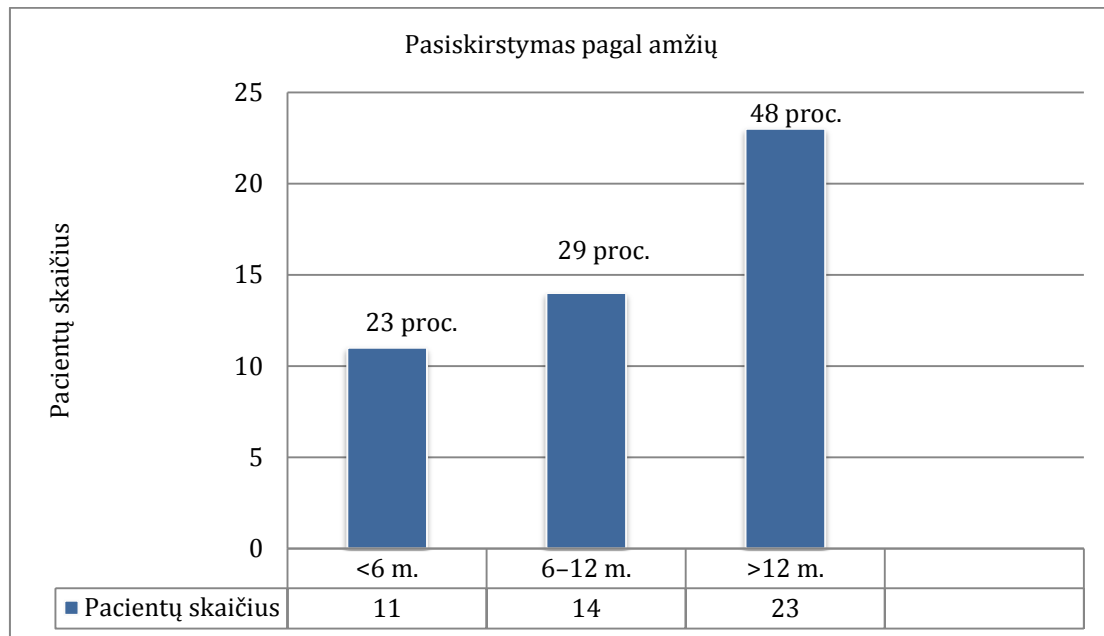
2011 m. gruodžio 31 d. Lietuvoje sirgo 48 (0–17 m.) hemofilija A ir B pacientai (Lietuvos populiacija 2011 m. sausio mėn. buvo 3,2 mln.) (214). Hemofilijos A ir B santykis – 41/7 (7 lent.).

7 lentelė. Hemofilijos atvejų pasiskirstymas pagal formas (vaikai iki 18 m.)

Ligos forma	Sunki	Vidutinė	Lengva	Iš viso
Hemofilija A	22	5	14	41 (85 proc.)
Hemofilija B	6	1	0	7 (15 proc.)
Iš viso	28	6	14	48 (100 proc.)
	60 proc.	10 proc.	30 proc.	100 proc

Iš 7-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad sunki hemofilija A ir B sudarė didžiausią dalį – 60 proc. (28/48) nuo visų hemofilijos atvejų. Lengva hemofilijos forma nustatyta 30 proc. pacientų. Atlikus pakartotinį krešėjimo faktorių tyrimą nesunkia hemofilijos A forma sergantiems pacientams (n = 20), nustatyti ankstesnio ir dabartinio FVIII aktyvumo neatitikimai penkiems pacientams, gimusiems 1994–1999 m. Keturiems pacientams biocheminis ligos fenotipas pasikeitė iš vidutinės į lengvą hemofiliją ir vienam iš lengvos į vidutinę.

Vidutinis pacientų amžius – 10,3 m. (SN – 5,2 m., ribos: 8 mėn.–17,4 m.). Apie pusė (48 proc.) visų hemofilija sergančiųjų buvo vyresni nei 12 m. Pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 3 paveiksle.



3 pav. Jaunesnių nei 18 m. hemofilija sergančių pacientų pasiskirstymas pagal amžių

31 iš 41 hemofilija A sergančio paciento buvo atlikta inhibitorių paieška. FVIII inhibitoriai nustatyti trims pacientams. Šie pacientai serga sunkia hemofilija A, kas sudaro 13,6 proc. iš 22 sunkia hemofilija A sergančių pacientų.

FVIII ir FIX genotipas buvo žinomas 87,5 proc. pacientų nuo visų sergančių hemofilija jaunesnių nei 18 m. 8 lent. pateiktas FVIII ir FIX genų mutacijos ir jų dažnis.

8 lentelė. Jaunesnių nei 18 m. hemofilija sergančių pacientų mutacijų tipai

FVIII/IX genų mutacijos tipas	Pacientai	
	n = 48	proc.
Taškinė <i>missense</i>	18	37,5
Introno 22 inversija	11	23
Taškinė <i>nonsense</i>	4	8,3
Maža delecija	3	6,3
Insercija	3	6,3
Didelė delecija, kitos taškinės mutacijos, introno 1 inversija	3	6,3
Nežinomos		
Netirtos	6	12,5

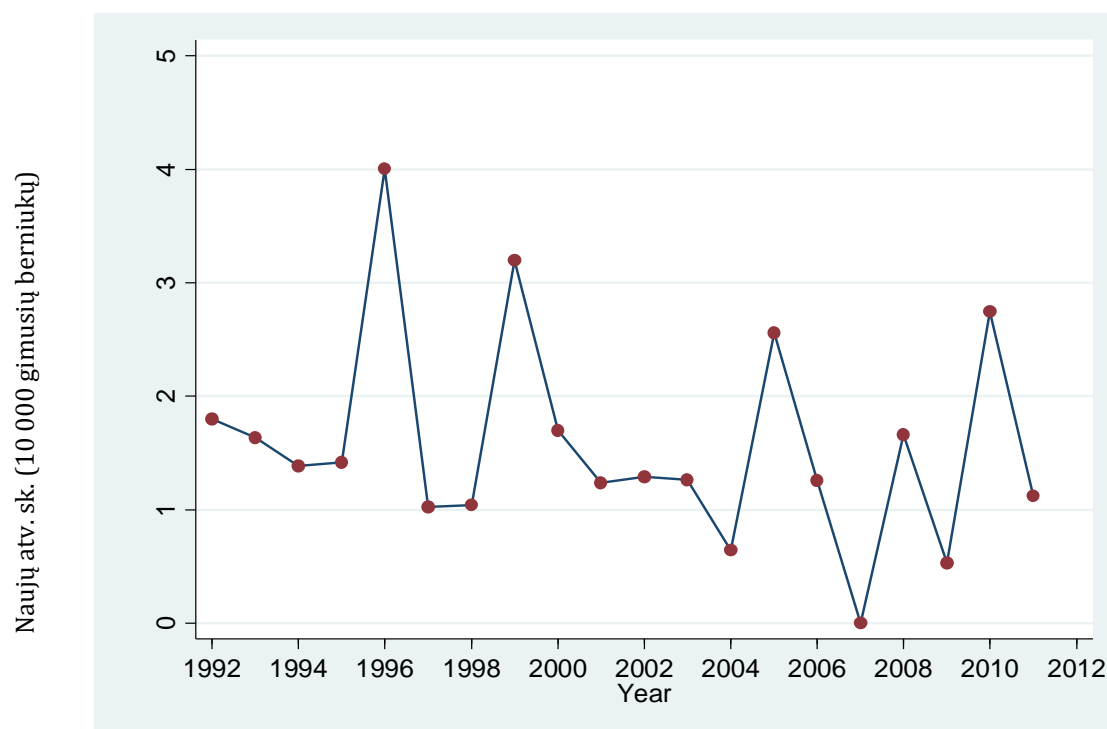
Iš 8-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad didžiausią dalį (37,5 proc.) tarp nustatytų mutacijų sudaro taškinės (vienos ar kelių nukleotidų porų) *missense* (amino rūgšties pakaita) mutacijos. Hemofilijos B atveju visiems tirtiems pacientams nustatytos taškinės *missense* mutacijos. Sunkios hemofilijos A formos atveju dvi inversijos (apgražos): intronas 22 ir intronas 1 nulėmė atitinkamai 50 proc. ir 4,5 proc. visų atvejų. Kitos hemofilijos A mutacijos buvo įvairios: taškinės *missense* (71 proc. nuo visų tirtų lengvos hemofilijos A atvejų), taškinės *nonsense* (baigmės kodono susiformavimas), insercijos (intarpai) ir delecijos (iškritos) mutacijos.

Lietuvoje per metus gimusių kūdikių, kuriems diagnozuota hemofilija, skaičius nuo 1992 iki 2011 m. kito nuo 0 iki 8, vidurkis – 3 atvejai (SN – 1,9, 95 proc. PI 2,1–3,9). Kitaip sakant, sergamumas hemofilija dvidešimties metų laikotarpiu (1992–2011) buvo nuo 1 atvejo 18868 gyvų gimusių berniukų 2009 m. iki 1 atvejo 2500 gyvų gimusių berniukų 1996 m. (vidurkis – 1 atvejis 6369 gyvų gimusių berniukų). 2007 m. buvo 0 (9 lent.).

9 lentelė. Hemofilijos A ir B naujų atvejų skaičius Lietuvoje (1992–2011)

Gimimo metai	Naujų atv. sk.	Bendras gimusių berniukų skaičius	Sergamumas hemofilija	
			Atv. sk. / 10 000	Atv. sk. / gimimų santykis
1992	5	27808	1,8	1:5562
1993	4	24480	1,6	1:6120
1994	3	21677	1,38	1:7226
1995	3	21171	1,41	1:7057
1996	8	19970	4	1:2496
1997	2	19500	1,03	1:9750
1998	2	19220	1,04	1:9610
1999	6	18756	3,2	1:3126
2000	3	17682	1,7	1:5894
2001	2	16139	1,24	1:8070
2002	2	15490	1,3	1:7745
2003	2	15821	1,26	1:7911
2004	1	15513	0,64	1:15513
2005	4	15621	2,56	1:3905
2006	2	15880	1,26	1:7940
2007	0	16544		
2008	3	18040	1,66	1:6013
2009	1	18786	0,53	1:18786
2010	5	18224	2,74	1:3645
2011	2	17816	1,1	1:8908

Vertinant hemofilijos A ir B sergamumą 10 000 gimusių berniukų, vidutinis naujų atvejų skaičius 1992–2011 m. buvo 1,57 (SN – 0,9, PI 1,1–2,0) vaiko, sergančio hemofilija, 10 000 gimusių berniukų. Tai buvo gana pastovus rodiklis, išskyrus 1996 m. (4/10 000) ir 1999 m. (3,2/10 000), kai sergamumas buvo didesnis. Hemofilijos A ir B sergamumo tendencija Lietuvoje pateikta 4 paveiksle.



4 pav. Hemofilijos A ir B sergamumo tendencijos Lietuvoje

Hemofilijos paplitimas tarp 0–17 m. berniukų 2011 m. buvo 15,3/100 000, o 13–17 m. grupėje – 7,34/100 000.

Krešėjimo faktorių koncentratų kiekis gydymo reikmėms. Visi HSŽ jaunesni nei 18 m. iki 2007 m. buvo gydomi epizodiškai, esant kraujavimui. 2007 m. pirmajam sunkia hemofilijos A forma sergančiam pacientui pradėta taikyti pirminė profilaktika. Pacientų, sergančių sunkia hemofilija A ir gydomų VIII KFK epizodiškai, skaičius 2003–2008 m. svyravo nuo 21 iki 31. Sunaudoto FVIII mediana 2003–2008 m. buvo 30938 TV (IQR 16042–55333 TV) (10 lent.).

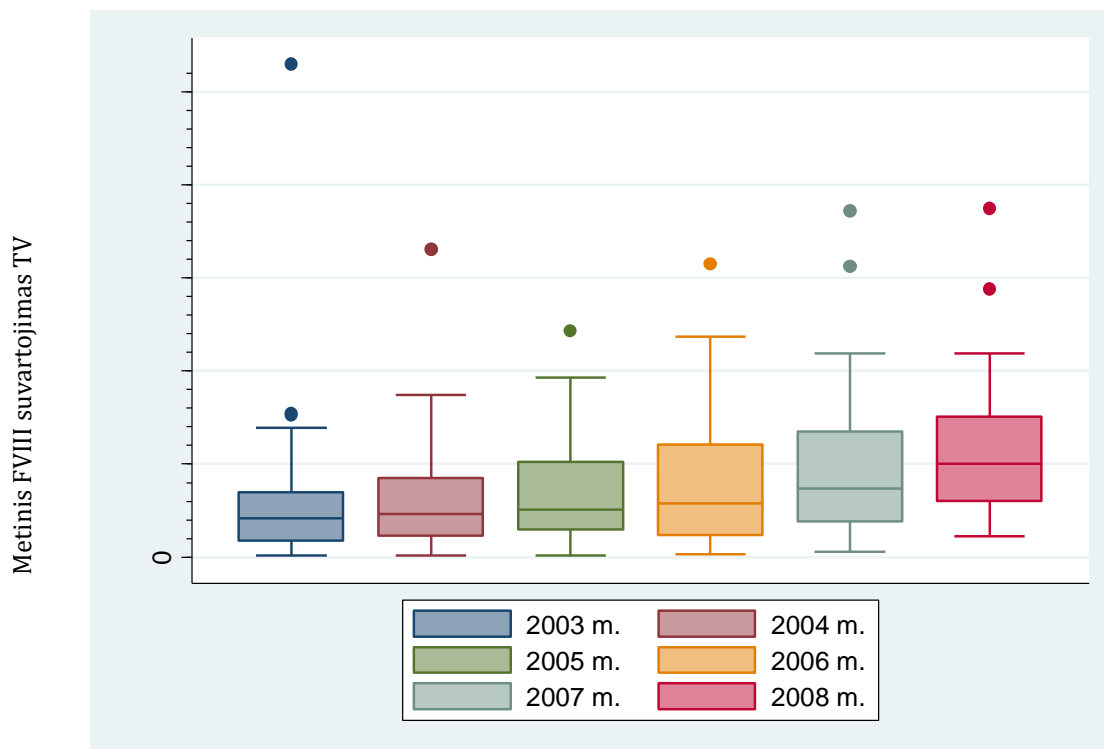
10 lentelė. Metinio sunaudoto FVIII mediana (TV vienam sunkia hemofilija A sergančiam pacientui)

Metai	Pacientų skaičius	Mediana	IQR	Min, max
2003	29	21000	9000–35000	1000–265000
2004	30	23125	11500–42500	750–165500
2005	30	25500	15000–51000	750–121500
2006	31	29000	12000–60500	1500–157500
2007	26	36750	18750–67500	3000–186000
2008	21	50250	30000–75500	11250–187500

IQR – tarpkvartilinis plotis; min – mažiausiai; max – daugiausiai

Iš 10-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad sunaudoto FVIII mediana 2003–2008 m. įvairiais metais skyrėsi, tendencingai kasmet didėdama. Per šešerius metus nuo 2003 iki 2008 m. metinė sunaudoto FVIII mediana padidėjo nuo 21000 TV/metus 2003 m. iki 50250 TV/metus 2008 m. Taigi FVIII suvartojimas išaugo apie 140 proc.

Pažymėtina, kad daugiau KFK šiuo periodu sunaudojo visi pacientai, tačiau FVIII kiekis ženkliai skyrėsi net tarp to paties amžiaus pacientų. Nustatyta, kad kiekvienais metais buvo po keletą atvejų, kai sunaudoti labai dideli FVIII kiekiai (5 pav.).



5 pav. Metinis sunaudotas FVIII kiekis 2003–2008 m.

Pastaba. Stačiakampėse diagramose pateikiami 25 ir 75 procentilės dydžiai (= tarpkvartilinis plotis – IQR). Horizontali linija stačiakampio viduryje yra mediana. Nuo stačiakampio šono nubrėžti „ūsai“ atitinka 5 ir 95 procentilės, o taškai reiškia išskirtis. TV – tarptautiniai vienetai.

Pacientus suskirsčius į dvi grupes pagal amžių (<10 m. ir ≥10 m.), amžiaus grupių analizė parodė, kad 10 m. ir vyresniems FVIII sunaudojimas padidėjo nuo 1,5 iki 2,0 kartų (11 lent.).

11 lentelė. Metinio sunaudoto FVIII mediana (TV vienam sunkia hemofilija A sergančiam asmeniui) pagal amžiaus grupes

Metai	Grupė <10 m. Mediana (IQR)	Grupė ≥10 m. Mediana (IQR)
2003	13 750 (10 750–21 000)	25 500 (7 500–39 000)
2004	21 000 (10 500–26 500)	29 000 (14 750–45 500)
2005	19 125 (1500–27 750)	40 500 (24 500–69 000)
2006	19 500 (6000–38 250)	34 500 (19 000 – 73 000)
2007	35 000 (9 375–49 250)	80 250 (27 000–109 500)
2008	43 500 (18 250–66 000)	89 000 (42 000–109 500)

IQR – tarpkvartilinis plotis

Iš 11-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti sunaudoto KFK didėjimo tendencija kasmet abiejose amžiaus grupėse, o nuo 2005 m. metinis sunaudotas FVIII kiekis buvo gerokai didesnis ≥ 10 m. amžiaus grupėje ($p < 0,05$). Metinio sunaudoto FVIII mediana tiriamuoju periodu buvo panaši 10 m. ir vyresnių pacientų amžiaus grupėse: 47770 TV/m. 10–12 m. berniukams, 57125 TV/m. 13–15 m. berniukams, 51750 TV/m. 16–17 m. berniukams (12–14 lent.).

12 lentelė. Metinio sunaudoto FVIII mediana (TV vienam sunkia hemofilija A sergančiam asmeniui) 10–12 m. asmenims

Metai	Pacientų skaičius	Mediana	IQR	Min, max
2003	4	30 375	15 750–56 375	7500–76 000
2004	6	63 750	28 500–87 000	20 000–165 500
2005	4	58 250	33 125–82 750	18 750–96 500
2006	6	38 250	20 250–56 500	18 750–157 500
2007	4	36 750	27 375–45 750	18 750–54 000
2008	4	59 250	48 000–68 000	43 500–70 000

IQR – tarpkvartilinis plotis; min – mažiausiai; max – daugiausiai

13 lentelė. Metinio sunaudoto FVIII mediana (TV vienam sunkia hemofilija A sergančiam asmeniui) 13–15 m. asmenims

Metai	Pacientų skaičius	Mediana	IQR	Min, max
2003	10	19 750	6000–34 000	1000–77 000
2004	8	37 750	10 750–45 000	6000– 63 000
2005	6	39 500	24 500–63 000	24 000–121 500
2006	4	70 000	45 500–95 750	24 000–118 500
2007	6	105 250	55 000–156 000	21 000–186 000
2008	4	70 500	44 000–135 250	30 000–187 500

IQR – tarpkvartilinis plotis; min – mažiausiai; max – daugiausiai

14 lentelė. Metinio sunaudoto FVIII mediana (TV vienam sunkia hemofilija A sergančiam asmeniui) 16–17 m. asmenims

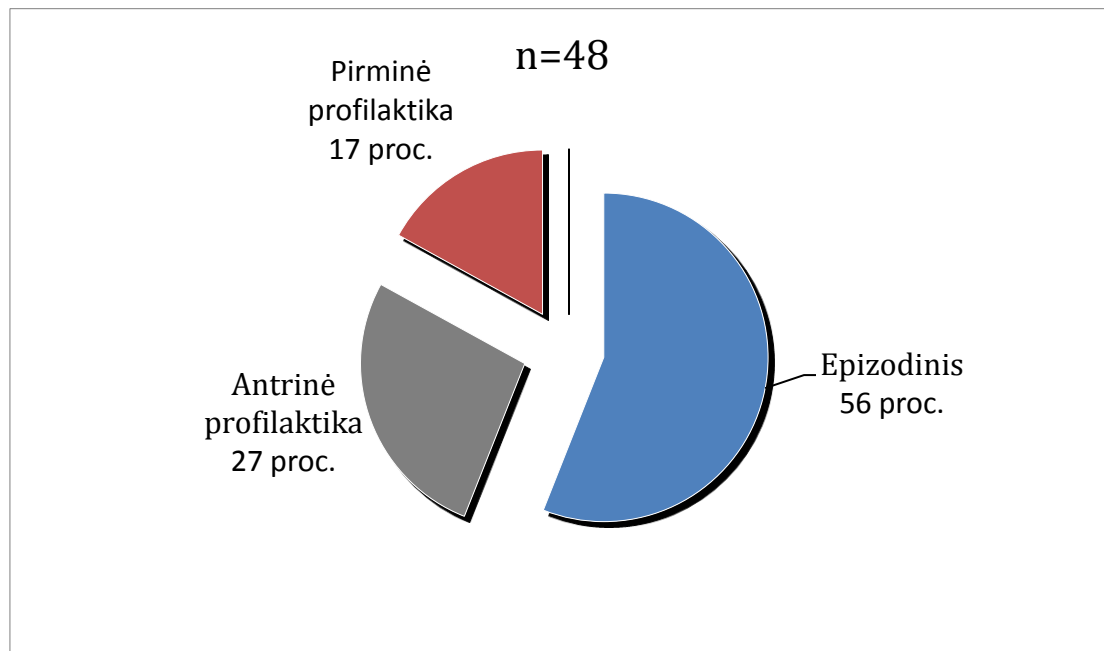
Metai	Pacientų skaičius	Mediana	IQR	Min, max
2003	5	35 000	25 500–48 000	3000–69 500
2004	4	22 500	13 500–29 000	9000–31 000
2005	7	40 500	33 000–69 000	18 000–89 000
2006	7	40 000	29 000–85 000	6000–92 000
2007	3	63 000	27 000–67 500	27 000–67 500
2008	3	109 500	30 000–144 000	30 000–144 000

IQR – tarpkvartilinis plotis; min – mažiausiai; max – daugiausiai

Iš 12–14-oje lentelėse pateiktų duomenų matyti, kad per šešerius metus nuo 2003 iki 2008 m. metinė sunaudoto FVIII mediana taip pat turėjo tendenciją didėti atskirose amžiaus grupėse, tačiau tendencijos sunaudoti daugiau FVIII didėjant amžiui (pradedant nuo 10 m. ir vyresniems), nestebėta.

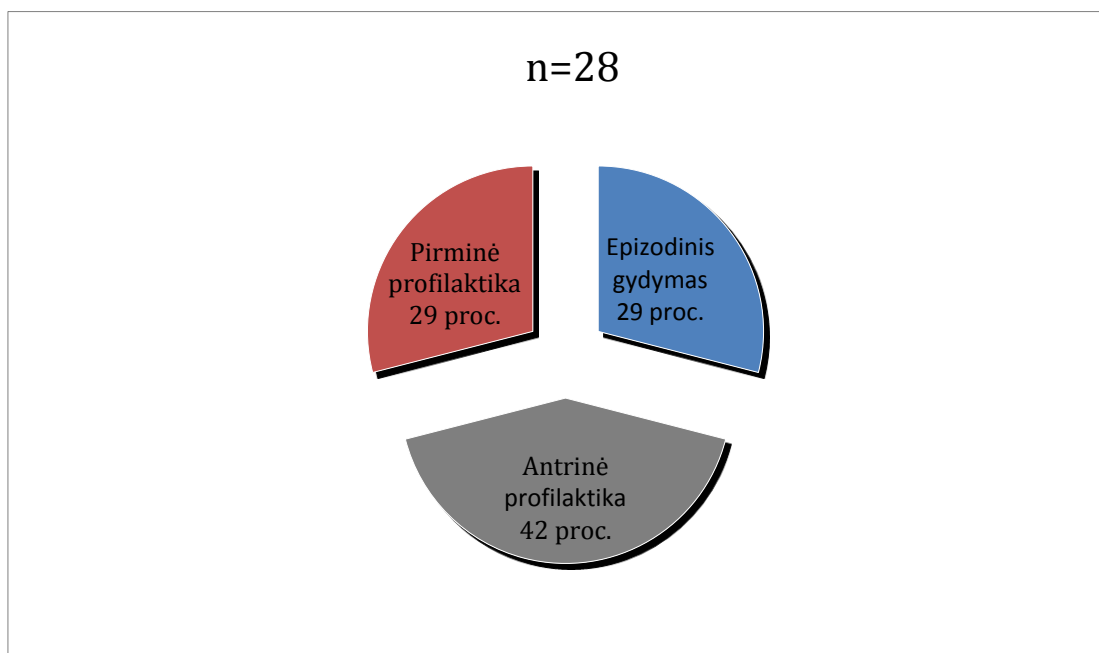
Gydymo pokyčiai. Išleidus regionui specifines rekomendacijas „Hemofilija sergančių asmenų priežiūros ir gydymo gairės Baltijos šalyse“, kur pirminė ir antrinė profilaktika rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo gydymas sunkia hemofilija A ir B sergantiems berniukams, hemofilija sergantiems pacientams prasidėjo svarbios permainos. Nuo 2007 m. buvo pradėta taikyti profilaktika ir reguliari pacientų stebėseną kruopščiai fiksuojant kraujavimus į sąnarius bei gydymo tipą (t. y. profilaktinis ar epizodinis).

2011 m. gruodžio 31 d. ilgalaikė profilaktika buvo taikoma 44 proc. (21/48) hemofilija A arba B sergantiems 0–17 m. vaikams (6 pav.).



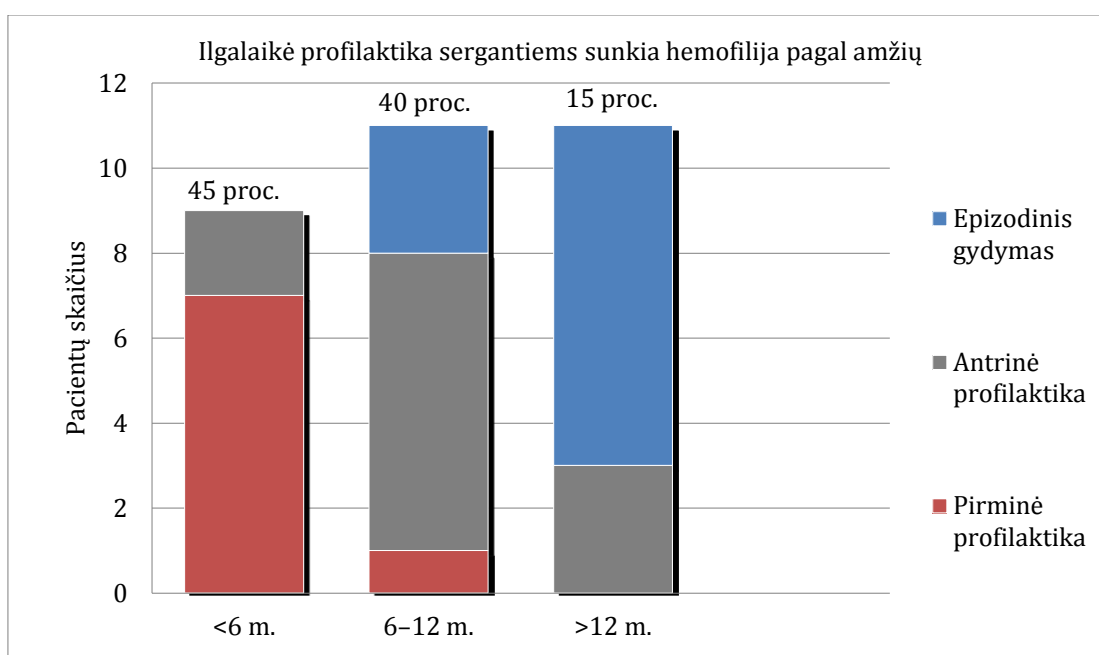
6 pav. Gydymo metodai visiems hemofilija A ir B sergantiems pacientams iki 18 m.

Vertinant tik sunkia hemofilijos forma sergančius pacientus, 71 proc. jų buvo taikoma ilgalaikė profilaktika: 40 proc. (n = 8) – pirminė profilaktika, gydymo pradžios amžiaus mediana – 1,2 m. (ribos: 0,6–1,8 m.), likusiems 60 proc. (n = 12) taikoma antrinė profilaktika, gydymo pradžios amžiaus mediana – 6,2 m. (ribos: 2,3–15,9 m.) (7 pav.).

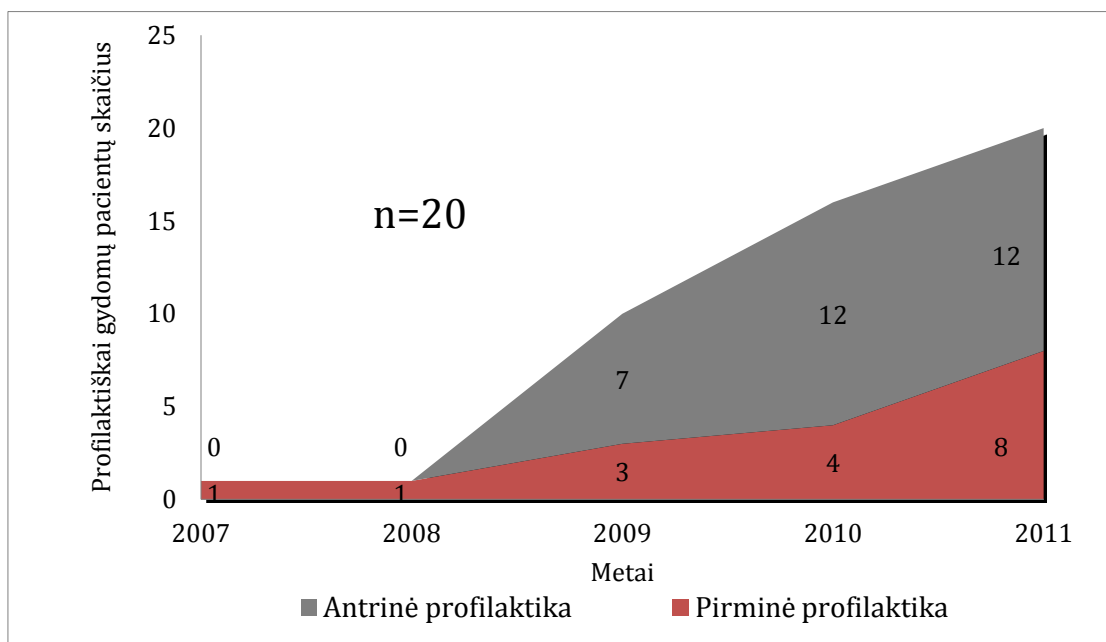


7 pav. Gydymo metodai sunkia hemofilija A ir B sergantiems pacientams iki 18 m.

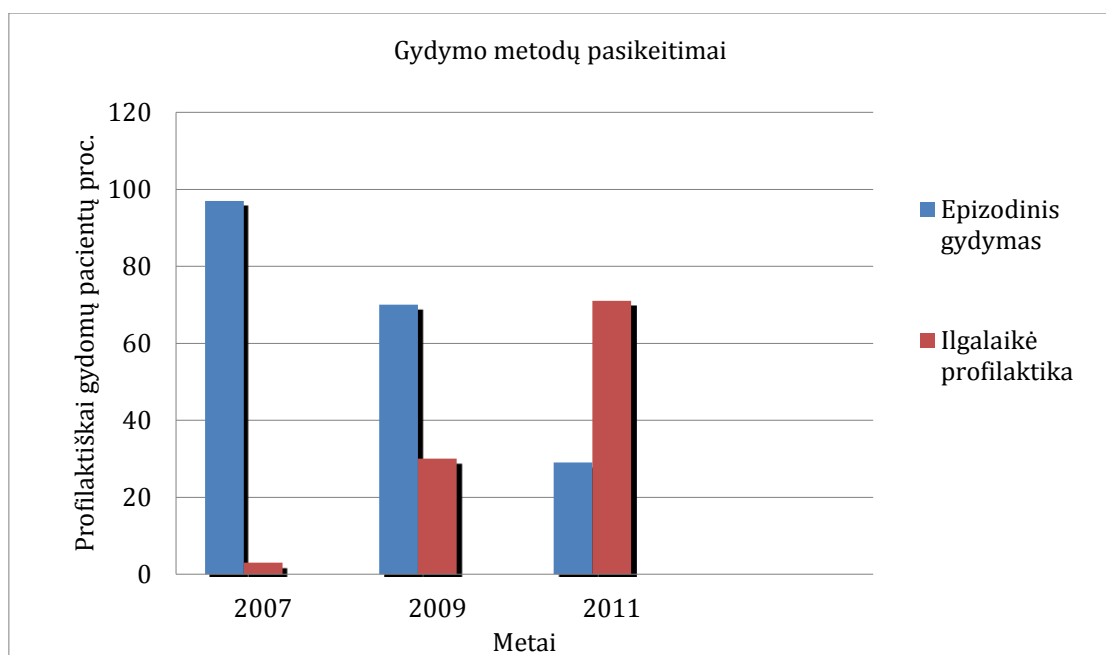
Visiems sunkia hemofilija sergantiems 0–12 m. pacientams taikyta ilgalaikė profilaktika. Pacientų, gydomų ilgalaikė profilaktika, skaičius progresuojančiai didėjo: nuo 3 proc. 2007 m. iki 30 proc. 2009 m. ir 71 proc. 2011 m. (8, 9 ir 10 pav.).



8 pav. Profilaktiškai gydomų pacientų pasiskirstymas pagal amžių

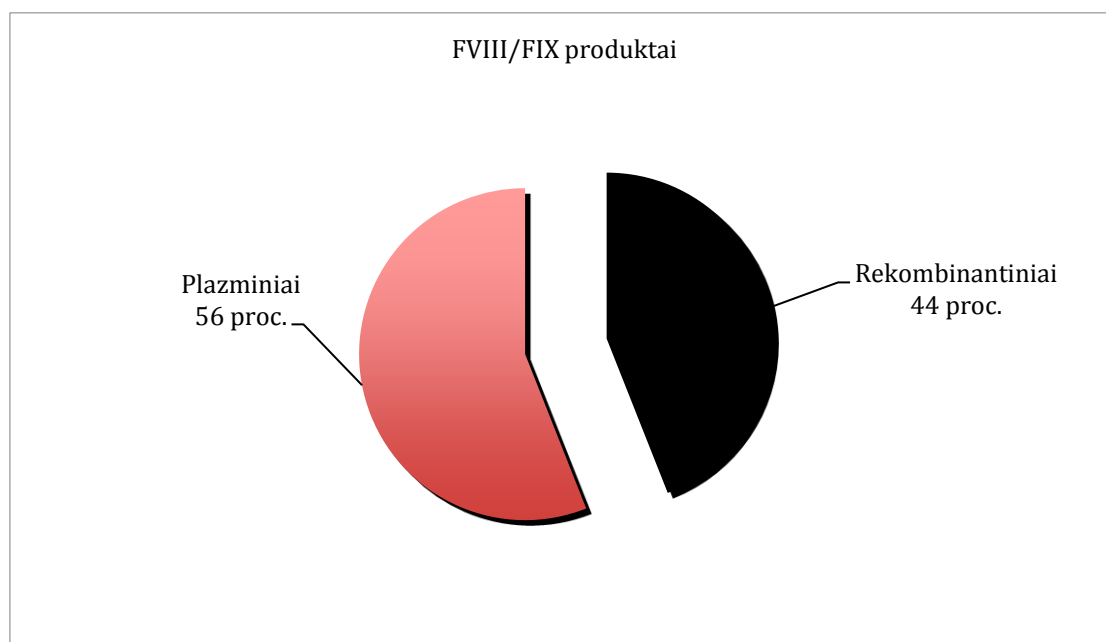


9 pav. Ilgalaikės profilaktikos plėtojimas: profilaktikos (pirminės ir antrinės) sunkia hemofilija sergantiems vaikams pritaikymas klinikinėje praktikoje per paskutinius penkerius metus



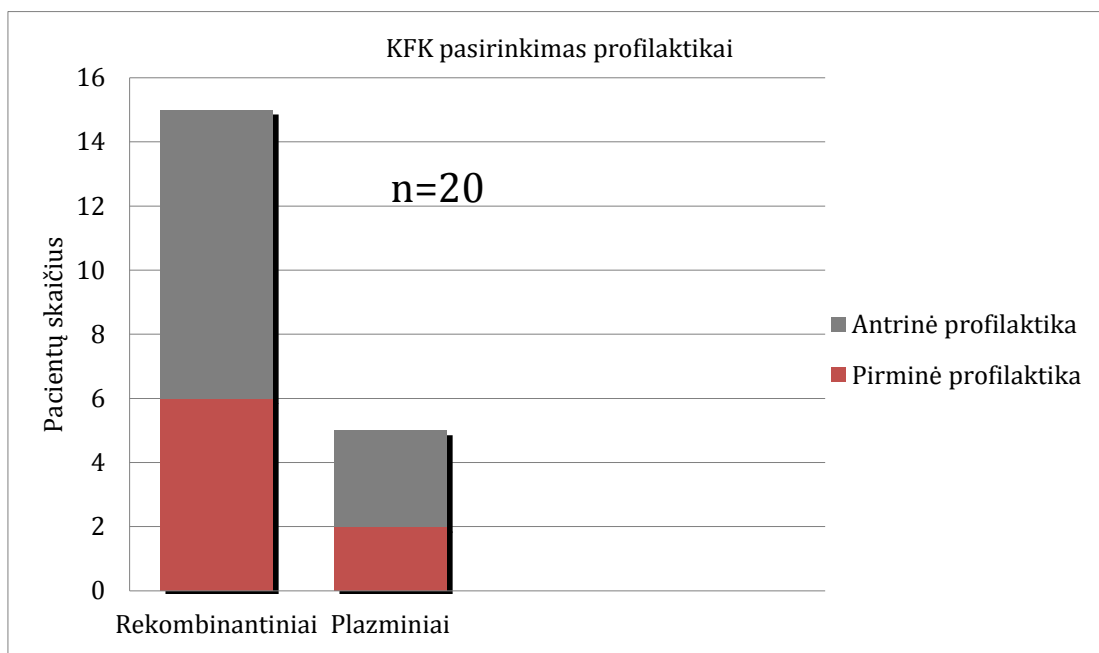
10 pav. Hemofilija sergančių pacientų iki 18 m. gydymo metodai Lietuvoje per paskutinius penkerius metus

Pakaitine terapija gydomų asmenų duomenų analizė parodė, kad anksčiau negydytiems pacientams (angl. *Previously Untreated Patients*) nuo 2009 m. pradėta skirti rekombinantinius FVIII (rFVIII) koncentratų. Rekombinantiniai KFK skirti 44 proc. pacientų. Iš plazmos gauti produktai naudoti 56 proc. pacientų gydymui (11 pav.).



11 pav. Hemofilija sergančių pacientų iki 18 m. gydymui naudoti FVIII/FIX preparatai

Rekombinantiniai KFK dažniau buvo naudojami profilaktiškai gydomiems pacientams (75 proc.), tuo tarpu tik 25 proc. epizodiškai gydomiems. KFK pasirinkimas profilaktiškai gydomiems pacientams pavaizduotas 12 paveiksle.



12 pav. Hemofilija sergančių pacientų iki 18 m. profilaktikai naudojami krešėjimo faktorių koncentratai

Vertinant pacientus, kuriems taikytas ilgalaikis pakaitinis gydymas KFK (profilaktika), didžioji jų dalis (75 proc.) buvo gydoma saugesniais rekombinantiniais FVIII preparatais.

5.2 HJHS panaudojimo tinkamumo įvertinimas

Į sąnarių vertinimo tyrimą buvo įtrauktas dvidešimt vienas pacientas, sergantis sunkia hemofilijos A arba B forma. Vienas pacientas neįtrauktas pradedant tyrimą pirmą kartą nustačius inhibitorius prieš FVIII. Taigi, tyrime dalyvavo 20 pacientų. 18 pacientų turėjo FVIII trūkumą (hemofilija A), o 2 pacientai – FIX trūkumą (hemofilija B). Visiems pacientams diagnozės nustatymo metu FVIII ir FIX aktyvumas buvo mažesnis nei 1 proc. ir nuo diagnozės nustatymo pradžios taikytas epizodinis gydymas esant kraujavimui. Vidutinė FVIII infuzijos dozė – 25 TV/kg ir FIX 40 TV/kg kūno masės. Tyrime dalyvaujančių pacientų amžius – nuo 4 iki 17,2, vidutinis –11,5 (SN – 4,3) ir mediana – 12,5 m. 7 pacientai buvo jaunesni nei 10 m., 13 pacientų – 10

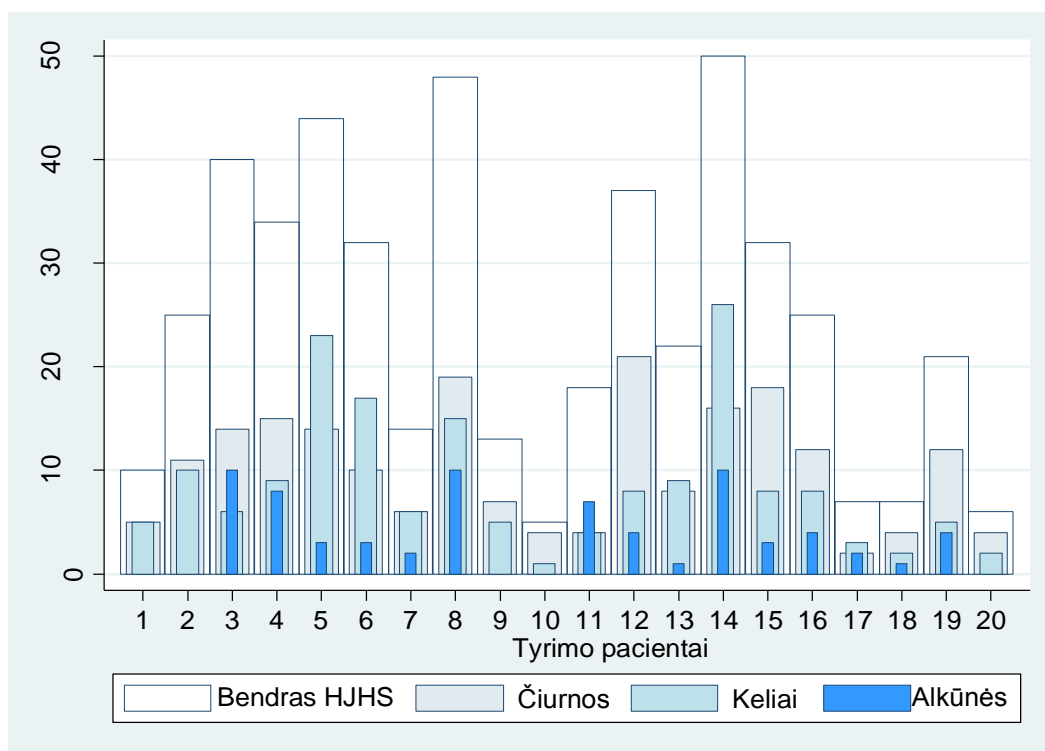
m. arba vyresni. Pagal tyrimo hipotezę jie suskirstyti į dvi grupes: 4–9 m. (I grupė) ir 10–17 m. (II grupė). Pagrindiniai į tyrimą įtrauktų pacientų duomenys pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Į tyrimą įtrauktų hemofilija sergančių pacientų demografinės charakteristikos

Duomenys	n (proc.)
Bendras pacientų skaičius	20
Vidutinis amžius (metai)	11,5
Ribos (metai)	4–17,2
Pacientai <10 m.	7 (35 proc.)
Pacientai ≥10 m.	13 (65 proc.)
Sunki hemofilija A	18 (90 proc.)
Sunki hemofilija B	2 (10 proc.)

Visi 6 pagrindiniai sąnariai buvo įvertinti naudojant HJHS metodą. Vidutinis HJHS balų skaičius vertinant šešis pagrindinius sąnarius ir eisena buvo 24,5 (SN – 14,5, mediana – 23,5) iš 124 galimų balų. Jis svyravo nuo 5 iki 50. Vienam pacientui nustatyta 50 balų, nė vienas neįvertintas 0. Pacientų pasiskirstymas pagal HJHS vertinimo skalę įvertinus šešis sąnarius ir eisena pavaizduotas 13 paveiksle.

Labiausiai buvo pažeisti čiurnų sąnariai, mažiau keliai ir alkūnės (16 lent.). Mažiausiai pažeisti buvo alkūnių sąnariai ir 25 proc. pacientų įvertinti 0, o kairioji alkūnė nepažeista 45 proc. tyrimo kohortos pacientų ir įvertinta 0 esant vertinimo skalei nuo 0 iki 20. Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta 0 balų abiem čiurnų ar abiem kelių sąnariams. Kairiojo kelio ir kairiosios čiurnos būklė nė vienam pacientui nebuvo įvertinta 0. Didžiausias sąnario pažeidimas – 16 balų (kai didžiausias skalėje yra 20) nustatytas vieno paciento kairiajam kelio sąnariui. Gauti rezultatai detalai pavaizduoti 13 pav.



13 pav. Hemofilijos pažeistų sąnarių būklės įvertinimas (HJHS) pagal amžių

Pastaba. Pacientai nuo 1 iki 7 yra 4–9 m., nuo 8 iki 20 yra 10–17 m.

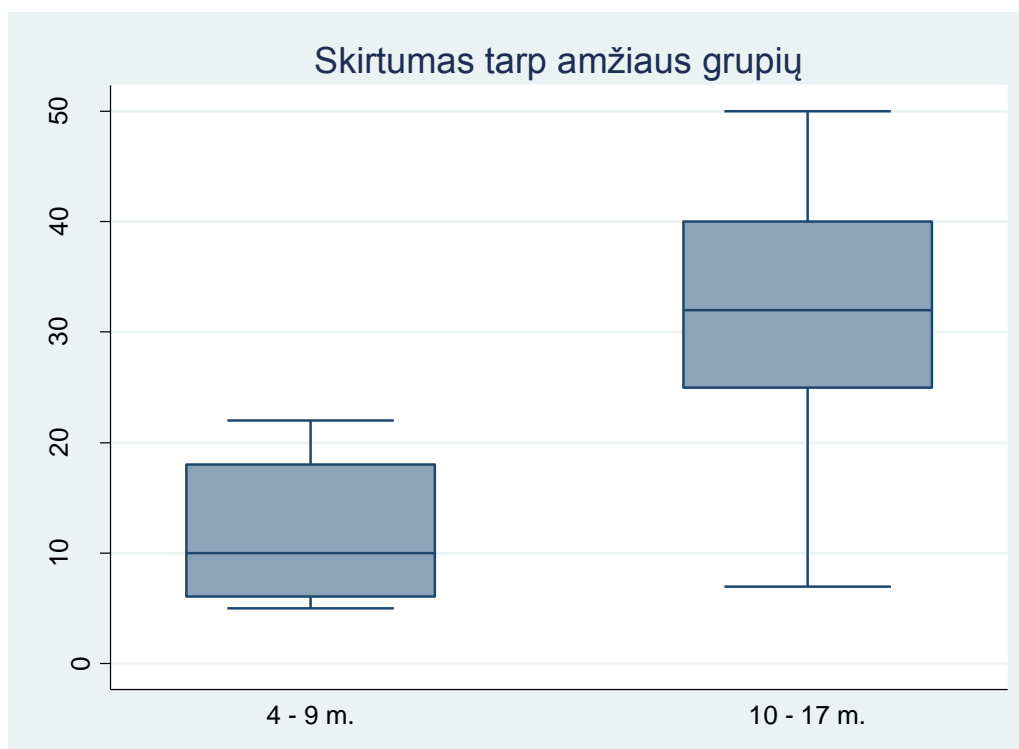
16 lentelė. Hemofilijos pažeistų čiurnos, kelio ir alkūnės sąnarių įvertinimo palyginimas

Vidurkis (SN, ribos)			Skirtumas	
Čiurnos	Keliai	Alkūnės	(95 proc. PI)	p reikšmė
10,3 (5,7, 2–21)	8,6 (6,7, 1–26)		1,7 (-1,0–4,4)	NS
10,3 (5,7, 2–21)		3,6 (3,5, 0–10)	6,7 (4,5–8,9)	0,001
	8,6 (6,7, 1–26)	3,6 (3,5, 0–10)	5,0 (2,2–7,8)	0,02

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas; NS – nereikšmingas

Iš 16-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad vidutinės alkūnių HJHS vertės reikšmingai skyrėsi nuo kelių ($p < 0,02$) ir čiurnų ($p < 0,001$) sąnarių verčių balais.

Vidutinis bendras HJHS balas I grupėje (4–9 m. pacientai) buvo 11,6 (ribos: 5–22), o II grupėje (pacientų amžius 10–17 m.) – 31,5 (ribos: 7–50) (14 pav.). Vidutinis bendras HJHS įvertinimas buvo 19,9 balų didesnis II grupėje lyginant su I grupe, ir šis skirtumas buvo reikšmingas ($p = 0,0002$) (17 lent.).



14 pav. Bendro hemofilijos pažeistų sąnarių vertinimo (HJHS) pasiskirstymas pagal amžių

17 lentelė. Bendro, alkūnių, kelių ir čiurnų HJHS įvertinimas dviejose amžiaus grupėse

	Vidurkis (SN)		Skirtumas	
	I grupė (n = 7)	II grupė (n = 13)	(95 proc. PI)	p reikšmė
Bendras (max = 124)	11,6 (6,5)	31,5 (12,8)	19,9 (10,8– 29)	0,0002
Alkūnės (max = 40)	1,3 (2,5)	4,8 (3,4)	3,5 (0,7–6,4)	0,02
Keliai (max = 40)	4 (2,7)	11 (7)	7 (2,4–11,8)	0,005
Čiurnos (max = 40)	5,1 (1,6)	13 (5,2)	8 (4,6–11,2)	0,0001

SN – standartinis nuokrypis; max – didžiausias balas; PI – pasikliautinis intervalas

17-oje lentelėje pateikta visų HJHS šešių svarbiausių sąnarių įvertinimų, gautų kiekvienoje amžiaus grupėje, apžvalga. Abiejų kelių ir čiurnų sąnarių

balai vertinant pagal HJHS skalę buvo daug didesni vyresniems pacientams, skirtumas tarp alkūnės sąnarių įvertinimų taip pat buvo reikšmingas. Mažiausias HJHS II grupėje buvo 7 balai beveik 17 m. berniukui (16 m. ir 11 mėn.), kuriam kairioji čiurna ir kairysis kelias įvertinti 2 balais, o abi alkūnės ir dešinysis kelias – po 1 balą.

Pusei tyrime dalyvavusių pacientų taikytas gydymas namuose (n = 10). Kiti pacientai ar jų šeimos nariai negalėjo atlikti KFK infuzijų namuose esant kraujavimui, todėl jiems KFK buvo leidžiamas sveikatos priežiūros paslaugas teikiančioje įstaigoje. Kaulų ir raumenų sistemos rezultatai, vertinant bendrą HJHS, buvo panašūs tarp namuose ir sveikatos priežiūros įstaigoje gydomų pacientų (18 lent.).

18 lentelė. Bendro HJHS įvertinimo palyginimas namuose ir gydymo įstaigoje gydytiems pacientams

	Vidurkis (SN)		Skirtumas	
	Gydymas namuose (n = 10)	Gydymo įstaigoje (n = 10)	(95 proc. PI)	p reikšmė
Bendras įvertinimas	28 (12,8)	21 (16)	7 (-6,7–20,7)	0,3

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas

5.3 Palyginamasis sąnarių pažeidimo įvertinimas

Pacientai ir gydymo charakteristikos

Bendras į tyrimą įtrauktų pacientų skaičius 32 (po 16 kiekvienoje gydymo grupėje). Demografiniai tyrimo subjektų duomenys pateikti 19 lent., kur palygintos abi grupės.

19 lentelė. Pacientų charakteristikos atsižvelgiant į pradinio gydymo strategiją

Pacientai	Epizodinis (Lietuva)	Profilaktika (Danija)
Pacientai (n)	16	16
Hemofilijos tipas A/B	15/1	15/1
Amžius (metai(SN))	11,5 (4,2)	11,3 (3,9)
Svoris (kg(SN))	42,1 (18,5)	43,9 (20,0)

Dydžiai yra vidurkis arba skaičius (n); SN – standartinis nuokrypis

Profilaktinio gydymo grupėje pacientų gydymo pradžios mediana sudarė 1,4 m. (IQR 0,9–2,2). Infuzijų dažnis svyravo nuo vienos per dieną iki trijų kartų per savaitę, dozės mediana – 23,5 TV/kg. Daugumai pacientų skirtos KFK buvo nuo 21,5 iki 32,5 TV/kg (IQR), tačiau individualios vienkartinės dozės svyravo nuo 7 TV/kg (mažiausia), kasdienė infuzija iki 45 TV/kg (didžiausia) tris kartus per savaitę. Metinio sunaudoto KFK mediana buvo 4500 TV/kg/m. (IQR 3319–7157). Kraujavimų per metus skaičiaus mediana buvo 0 (IQR 0–1,5). Visi pacientai gydėsi namie.

Ligos išėitis – sąnarių būklės įverinimas

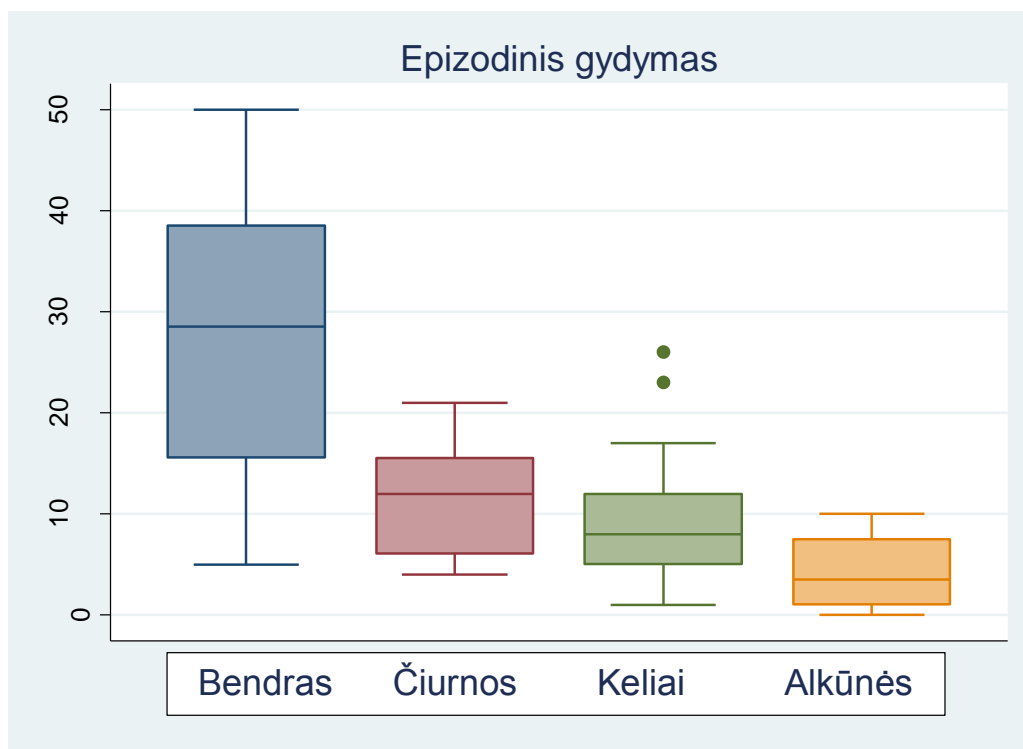
Iš viso buvo įvertinti 192 sąnariai 32 pacientams. Remiantis HJHS sąnarių būklė buvo išanalizuota dviejose gydymo grupėse ir palyginta pagal atrinktas poras.

Epizodinio gydymo grupė. Vidutinis bendras HJHS (6 sąnariai ir eisena) buvo 27,4 (SN – 14,5) balo. Didžiausias HJHS balas sąnarių porai buvo čiurnų (vidutinis – 11,4), toliau – kelių (vidutinis – 9,4) ir alkūnių (vidutinis – 4,2) (15 pav.) Nė vienam pacientui nebuvo nustatytas abiejų kelių ir čiurnų balas, lygus 0. Abiem alkūnėms 0 balų buvo nustatyta 18,7 proc. pacientų. Vidutinis abiejų alkūnių balas buvo daug mažesnis nei abiejų kelių ar čiurnų (20 lent.).

20 lentelė. Čiurnų, kelių ir alkūnių HJHS palyginimas epizodinio gydymo grupėje

Vidurkis (SN)			Skirtumas	
Čiurnos	Keliai	Alkūnės	(95 proc. PI)	p reikšmė
11,4 (5,6)	9,4 (7,2)		2,0 (-1,5–5,5)	0,24
11,4 (5,6)		4,2 (3,7)	7,2 (4,7–9,7)	<0,0001
	9,4 (7,2)	4,2 (3,7)	5,2 (1,7–8,7)	0,006

SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas



15 pav. Bendras, čiurnų, kelių ir alkūnių HJHS vertinimas

Pastaba. Stačiakampėse diagramose pateikiami 25 ir 75 procentilės dydžiai (= tarpkvartilinis plotis – IQR). Horizontali linija stačiakampio viduryje yra mediana. Nuo stačiakampio šono nubrėžti „ūsai“ atitinka 5 ir 95 procentiles, o taškai reiškia išskirtis.

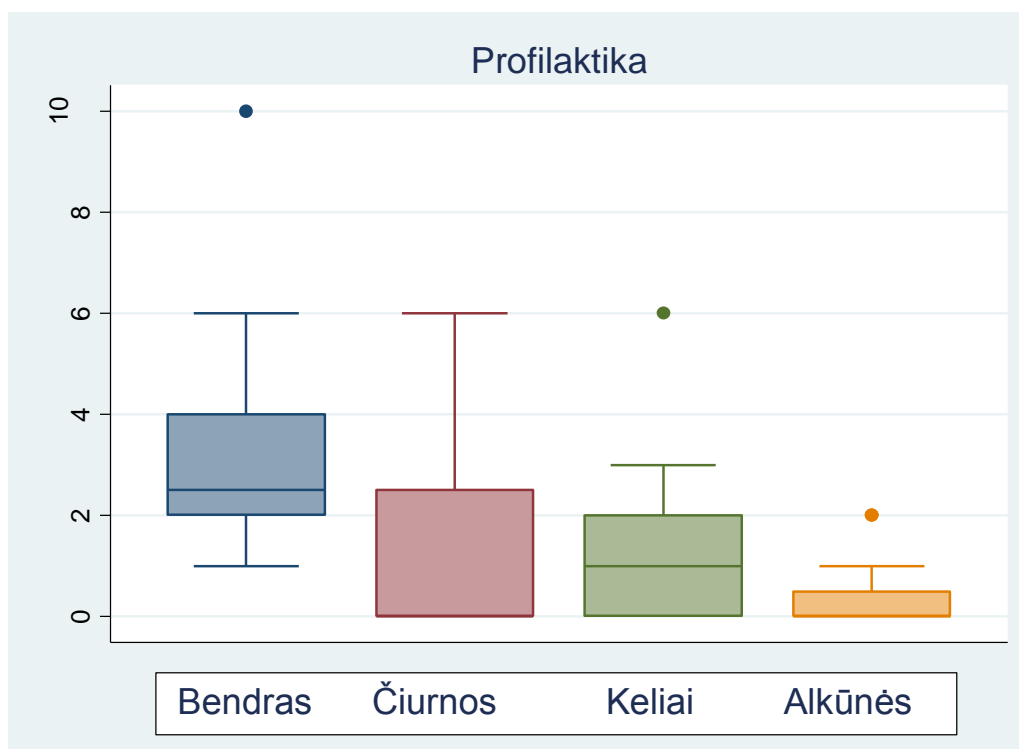
Jaunesnių nei 10 m. pacientų (4–9 m., I grupė) HJHS reikšmės buvo mažesnės lyginant su 10 m. ir vyresniais pacientais (10–17 m., II grupė). Vidutinis bendras HJHS vertinimas II grupėje buvo 23,8 balo didesnis lyginant su I grupe. Visų sąnarių porų HJHS reikšmės buvo didesnės vyresniems pacientams. HJHS reikšmių abiejose tiriamosiose grupėse apžvalga pateikta 21 lent.

21 lentelė. HJHS vertinimas epizodinio gydymo abiejose amžiaus grupėse

	Vidurkis (SN)		Skirtumas	
	I grupė (n = 6)	II grupė (n = 10)	(95 proc. PI)	p reikšmė
Bendras (max = 124)	12,5 (6,5)	36,3 (9,4)	23,8 (15–32,4)	<0,0001
Alkūnės (max = 40)	1,5 (2,7)	5,9 (3,2)	4,4 (1,1–7,7)	0,01
Keliai (max = 40)	4,3 (2,8)	12,5 (7,4)	8,2 (2,5–13,8)	0,008
Čiurnos (max = 40)	5,3 (1,7)	15,1 (3,4)	9,8 (7,0–12,6)	<0,0001

SN – standartinis nuokrypis; max – didžiausias balas; PI – pasikliautinis intervalas

Profilaktinio gydymo grupė. Bendras vidutinis HJHS (6 sąnariai ir eisenai) buvo 3,3 balo (SN – 2,3). Vidutiniai čiurnų ir kelių sąnarių poros HJHS balai buvo panašūs – čiurnų vidutinis 1,25 (SN – 1,9), kelių – 1,5 (SN – 2,2). Mažiausias buvo vidutinis alkūnių balas – 0,4 (SN – 0,8) (16 pav.).



16 pav. Bendras, čiurnų, kelių ir alkūnių HJHS vertinimas

Pastaba. Stačiakampėse diagramose pateikiami 25 ir 75 procentilės dydžiai (= tarpkvartilinis plotis – IQR). Horizontali linija stačiakampio viduryje yra mediana. Nuo stačiakampio šono nubrėžti „ūšai“ atitinka 5 ir 95 procentiles, o taškai reiškia išskirtis.

Sąnarių porų (čiurnų, kelių ir alkūnių), įvertintų 0 balų, santykis atitinkamai buvo 56,2, 31,2 ir 68,7 proc. Dažniausias registruojamas pokytis buvo krepitacija judesio metu (lengvai girdima arba čiuopiama). Krepitacija nustatyta 24 sąnariuose, iš kurių 17 (71 proc.) buvo kelių sąnariai. Pusei pacientų (n = 8, 15 sąnarių) krepitacija judesio metu buvo vienintelis kriterijus, lemiantis didesnę nei 0 balų įvertinimą.

Bendro HJHS vertinimas jaunesniems nei 10 m. pacientams (4–9 m., I grupė) beveik nesiskyrė lyginant su 10 m. ir vyresnio amžiaus pacientų (10–17 m., II grupė) – vidurkis atitinkamai 2,2 ir 3,9 (22 lent.).

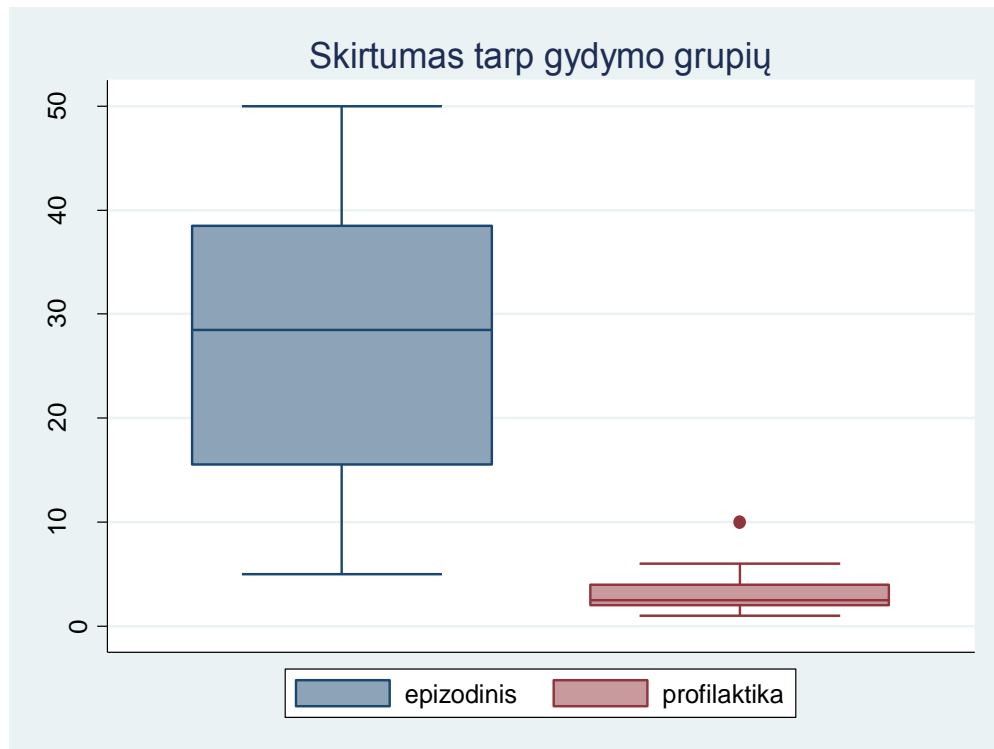
22 lentelė. HJHS vertinimas profilaktinio gydymo grupėse

	Vidurkis (SN)		Skirtumas	
	I grupė (n = 6)	II grupė (n = 10)	(95 proc. PI)	p reikšmė
Bendras (max = 124)	2,2 (1,5)	3,9 (2,5)	1,7 (-0,4–3,9)	NS
Alkūnės (max = 40)	0,8 (0,9)	0,2 (0,6)	0,6 (-0,4–1,6)	NS
Keliai (max = 40)	0,5 (0,8)	2,1 (1,7)	-1,6 (-2,9– 0,25)	0,02
Čiurnos (max = 40)	0,8 (1,3)	1,5 (2,2)	-0,7 (- 2,5–1,2)	NS

SN – standartinis nuokrypis; max – didžiausias balas; PI – pasikliautinis intervalas, NS – nereikšmingas

Abiejų gydymo grupių sąnarių būklės palyginimas, atsižvelgiant į gydymo metodą, pateikiamas 17 paveiksle ir 23 lent. Pacientams, kuriems buvo taikytas epizodinis gydymo metodas, nustatyti didesni balai lyginant su profilaktiškai gydytais pacientais. Iš 23-ioje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad dviejų gydymo strategijų skirtumas buvo matomas jau ankstyvajame amžiuje abiejose grupėse – I grupėje (4–9 m.) ir II grupėje (10–17 m.) pacientams, gydytiems profilaktiškai, buvo nustatyti reikšmingai geresni rezultatai nei pacientams, gydytiems epizodiškai.

Sąnarys, į kurį dažnai kraujuojama, buvo nustatytas 5 iš 16 Lietuvos pacientų, tuo tarpu iš 16 Danijos pacientų – nė vienam. Tačiau vienam Danijos pacientui sąnarys, į kurį dažnai kraujuojama, buvo nustatytas anksčiau.



17 pav. Bendras HJHS vertinimas skirtingose gydymo grupėse

Pastaba. Stačiakampėse diagramose pateikiami 25 ir 75 procentilės dydžiai (= tarpkvartilinis plotis – IQR). Horizontali linija stačiakampio viduryje yra mediana. Nuo stačiakampio šono nubrėžti „ūšai“ atitinka 5 ir 95 procentiles, o taškai reiškia išskirtis.

23 lentelė. HJHS vertinimas pagal pirminį gydymo metodą

	Vidurkis (SN)		Skirtumas	
	Epizodinis	Profilaktinis	(95 proc. PI)	p reikšmė
HJHS (max = 124)	27,4 (14,5)	3,3 (2,3)	24,1 (16,7– 31,6)	<0,0001
HJHS I grupė (n = 12)	12,5 (6,5)	2,2 (1,5)	10,2 (4,0–16,3)	0,0002
HJHS II grupė (n = 20)	36,3 (9,4)	3,9 (2,5)	32,5 (25,4– 40,0)	<0,0001

SN – standartinis nuokrypis; max – didžiausias balas; PI – pasikliautinis intervalas

6. Rezultatų aptarimas

6.1 Hemofilija sergančių pacientų demografiniai duomenys ir gydymo pokyčiai

Visapusiškos hemofilija sergančių asmenų priežiūros planavimui ir organizavimui reikalingos nuodugnios žinios apie hemofilija sergančiųjų populiaciją. Nesvarbu, kaip hemofilija sergančiųjų priežiūra vyko Lietuvoje, pažymėtina, kad visi atvejai buvo dokumentuoti skirtingose sveikatos priežiūros įstaigose ir Lietuvos žmonių, sergančių hemofilija, asociacijoje. Tai padėjo sudaryti galutinį kokybišką sąrašą ir suteikti pagrindinę informaciją apie bendrą jaunesnių nei 18 m. HSŽ skaičių. Bendras nustatytų hemofilijos atvejų skaičius jaunesnių nei 18 m. populiacijoje 2008–2011 m. buvo gana pastovus ir svyravo nuo 45 iki 50. Tačiau, nepaisant visų pastangų, yra tikimybė, kad iki 2011 m. pabaigos į galutinį sąrašą nebuvo įtraukti tie pacientai, kuriems liga dar nebuvo diagnozuota, arba tie, kuriems gydymas nereikalingas. JAV duomenimis, 95 proc. visų hemofilijos formų atvejų yra diagnozuojama iki 15 m., o iki 30 m. diagnozuojami beveik visi HSŽ (215).

HSŽ skirstant pagal ligos sunkumo formą remiamasi laboratorinių FVIII:C arba FIX:C tyrimų duomenimis. Mokslinėje literatūroje nurodomas labai didelis sunkios hemofilijos procento variavimas. Šio tyrimo duomenimis, sunki hemofilijos forma sudaro 60 proc. nuo visų hemofilijos atvejų ir šis skaičius panašus į Lenkijoje (216), JAV (217), Italijoje (218) ir paskutiniu metu Japonijoje (219, 220) atliktų tyrimų duomenis. Sunkios hemofilijos formos procentas Kanadoje (221, 222), Švedijoje (223), Olandijoje (69), Graikijoje (224), Ispanijoje (225), Jungtinėje Karalystėje (226) ir Vakarų iškyšulio provincijoje, PAR (227) yra ženkliai mažesnis (24 lent.). Santykinai didelis sunkios hemofilijos dažnis kartais yra aiškinamas nepakankama lengvų ligos formų diagnostika, tai nėra atmetama ir šiame tyrime. Nepaisant to, kad vidutinio sunkumo hemofilijos atvejų skaičius išaugo nuo 15 proc. 2008 m. iki

30 proc. 2011 m., tai nėra medicinos personalo nuopelnas. Daugiau lengvos formos ligos atvejų nustatyta atsiradus tikslesniems laboratoriniams metodams.

Nustatytas hemofilijos A ir B santykis buvo 5,9:1, jis panašus į Lenkijos (6,2:1) (216), Graikijos (6,6:1) (224), Ispanijos (6,5:1) (228), Portugalijos (6,6:1) (229) tyrimų duomenis, bet didesnis nei Švedijos ir Škotijos (atitinkamai 4:1 ir 3:1) (223, 230).

FVIII mutacijų dažnis pagal mutacijos tipą ir sunkumą Lietuvoje buvo lyginamas su Vokietijos, JAV ir kitų šalių hemofilija A sergančių pacientų duomenimis (231, 232). Sunkia hemofilijos A forma sergantiems pacientams dažniausiai pasitaikanti mutacija buvo introno 22 inversija (50 proc. nuo visų mutacijų), tuo tarpu nesunkios hemofilijos atvejais beveik visus genų defektus sudarė taškinės *missense* mutacijos (71 proc. nuo visų mutacijų). Hemofilija B sergantiems pacientams šio tyrimo kohortoje nebuvo nustatyta inversijos mutacijų. Visiems asmenims nustatytos taškinės *missense* mutacijos, kaip ir pateikiama literatūroje, kad taškinės *nonsense* mutacijos mažiau būdingos hemofilijai B negu hemofilijai A (59).

Per tyrimą FVIII inhibitoriai nustatyti 13,6 proc. ($n = 3$) sunkia hemofilijos forma sergančiųjų, t. y. 7,3 proc. nuo visų hemofilija A sergančių pacientų iki 18 m. Šie rezultatai nelabai skiriasi nuo Jungtinėje Karalystėje, Prancūzijoje ir Olandijoje atliktų tyrimų rezultatų (69, 226, 233). Pažymėtina, kad 1998 m. Ivaškevičiaus ir kt. atlikto tyrimo Lietuvoje duomenimis, tik trims hemofilija A sergantiems pacientams buvo nustatyti inhibitoriai, kurie sudarė tik 6 proc. nuo sunkia hemofilijos A sergančių pacientų (31). FIX inhibitorių paplitimas tarp sunkia hemofilija B sergančių pacientų nežinomas, kadangi nėra laboratorinių galimybių jiems nustatyti. Tačiau inhibitorių išsivystymo rizika pagal nustatytas FIX geno mutacijas (taškinės *missense* mutacijos) tirtiems pacientams yra maža (234, 235).

24 lentelė. Hemofilija sergančių žmonių pasiskirstymas pagal ligos sunkumo formą skirtingų tyrimų duomenimis

Sunkios hemofilijos formos paplitimas (proc.)			
30–40 proc.		50–70 proc.	
<i>Autorius, metai, šalis,</i>	<i>Procentai</i>	<i>Autorius, metai, šalis,</i>	<i>Procentai</i>
Biss ir kt. 2008, Kanada (221)	HA – 31 proc., HB – 27 proc.	Windyga ir kt. 2006, Lenkija (216)	HA – 59,7 proc., HB – 56,6 proc.
Blanchette ir kt. 2003, Kanada (222)	HA – 36 proc., HB – 25 proc.	Butler ir kt. 2003, USA (236)	53 proc.
Larsson ir kt. 1982, Švedija (223)	30 proc.	Ghirardini ir kt. 1994, Italija (218)	HA – 64,5 proc., HB – 70 proc.
Plug ir kt. 2004, Olandija (69)	39 proc.	Ono ir kt. 2009, Japonija (219)	69,5 proc.
Koumbarelis ir kt. 1994, Graikija (224)	40 proc.	Taki ir kt. 2009, Japonija (220)	73,4 proc.
Lucia ir kt. 2011, Ispanija (225)	32,8 proc.		
Rizza ir kt. 1983, UK (226)	HA – 44 proc., HB – 36 proc.		
Hazewinkel ir kt. 2003, Vakarų iškyšulio provincija, PAR (227)	43 proc. (0–18 m.)		

HA – hemofilija A; HB – hemofilija B

25 lentelė. Hemofilijos A ir B paplitimas Lietuvoje (100 000 vyrų), gautas remiantis pateiktais duomenimis apie hemofilijos A ir B paplitimą vyrų populiacijoje 1998–2006 m. (237, 238)

Hemofilija	Metai									Vidurkis	SN	VK
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006			
A	5,6	5,8	6,9	6,8	NR	6,9	NR	8,0	8,1	6,9	0,9	14 proc.
B	1,02	0,97	1,10	1,11	NR	1,24	NR	1,25	1,32	1,14	0,13	11 proc.

SN – standartinis nuokrypis; VK – variacijos koeficientas; NR – nenurodyta

Toks paprastas demografinis kintamasis kaip hemofilijos paplitimas būtų vertingas rodiklis, tačiau be tikslaus registro labai sunku žinoti tikslų HSŽ skaičių Lietuvoje, todėl negalima apibūdinti tikro hemofilijos paplitimo, išskyrus 0–17 m. amžiaus grupės. Remiantis pasaulinio 2010 m. metinio PHF tyrimo ataskaita, paplitimas mūsų šalyje buvo 9,7 HSŽ 100 000 vyrų, arba 4,5 HSŽ 100 000 visų gyventojų (239). Duomenys apie hemofilijos A ir B paplitimą Lietuvoje 100 000 vyrų 1998–2006 m. pateikti kitų, neseniai atliktų tyrimų, kurie vertino hemofilijos paplitimą pasaulyje (25 lent.), tačiau šie duomenys taip pat paremti PHF metinių ataskaitų duomenimis, kurių kokybė gali būti įvairi (aptariama vėliau) (237, 238).

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis matyti, kad ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse paplitimas yra ženkliai didesnis negu kitose ekonominėse zonose. Vidutinis hemofilijos A paplitimas (100 000 vyrų) ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse buvo 12,8 (SN – 6,0), o kitose – 6,6 (SN – 4,8) (237). Hemofilijos B atvejų (100 000 vyrų) ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse užregistruota 2,69 (SN – 1,61), tuo tarpu kitose pasaulio šalyse – 1,20 (SN – 1,33) (238). Anksčiau atliktuose kitų šalių tyrimuose, paremtuose atvejų nustatymu kontaktuojant su specializuotais hemofilijos gydymo centrais, hemofilijos atvejų užfiksuota nuo 8,2 iki 20,5 100 000 vyrų (218, 223, 224, 226, 240). Iš tiesų hemofilijos paplitimas skirtingose šalyse plačiai varijuoja dėl įvairių priežasčių. Viena jų – nacionalinis registras, kadangi šalys, turinčios NHR, pateikia kokybiškesnius duomenis, negu tos, kurios remiasi kitais šaltiniais (237). Kadangi mūsų šalyje nėra NHR, pateikti Lietuvos duomenys apie visus HSŽ gali būti netikslūs dėl sudėtingos sergančiųjų paieškos. Todėl lyginant su ekonomiškai išsivysčiusiomis šalimis Lietuvoje gali būti nediagnozuoti lengvos hemofilijos formos atvejai, todėl gali kiek sumažėti hemofilijos paplitimo statistiniai duomenys. Be to, kadangi įprastoje populiacijoje vidutinė tikėtina žmonių gyvenimo trukmė yra trumpesnė nei gerai ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse, Lietuvos HSŽ vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė gali būti dar trumpesnė (vidutinė tikėtina Lietuvos vyro gyvenimo trukmė 2011 m. buvo 68,05 m.) (214), kas dar labiau sumažina

hemofilijos paplitimo statistiką mūsų šalyje. Tyrime pagal amžių apskaičiuotas hemofilijos paplitimas 2011 m. Lietuvoje buvo 15,3 atvejų 100 000 0–17 m. vyrų. Vyresniame amžiuje ligos atvejų gali mažėti. Šis įvertis panašus į neseniai paskelbtą hemofilijos A ir B paplitimą (15,5 atvejai 100 000 vyrų) gerai ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse (237, 238). Santykinai mažesnis HSŽ skaičius 0–17 m. amžiaus grupėje siejamas su didesniu vyresnio amžiaus HSŽ skaičiumi (mūsų šalyje, tikėtina, to nėra). Tačiau remiantis bendru 149 HSŽ skaičiumi, tarp kurių vaikai jaunesni nei 18 m. sudarė apie trečdalį (n = 48), Lietuvoje (Klaipėdos Jūrininkų ligoninės duomenimis), galima daryti prielaidą, kad HSŽ sulaukia vyresnio amžiaus. Tikėtina, kad labiau koordinuota hemofilijos priežiūra mūsų šalyje, ypač suaugusiems pacientams, galėtų padidinti HSŽ išgyvenamumą.

Tačiau, nepaisant to, kad hemofilija sergančiųjų priežiūra Lietuvoje nėra labai gerai koordinuota, hemofilijos A ir B paplitimas Lietuvoje, kaip ir kitose šalyse, turi tendenciją didėti (25 lent.). Tam gali turėti įtakos pagerėjusi diagnostika, geresnis gydymo prieinamumas, pailgėjęs išgyvenamumas ir duomenų registravimas bei pateikimas. Remiantis pateiktais hemofilijos A paplitimo duomenimis (237), šios ligos dažnis pasaulyje svyruoja nuo 6,6 iki 12,8 atvejo 100 000 vyrų. Lietuvoje žinomų pacientų skaičius 2011 m. gruodžio 31 d. (n = 129 Klaipėdos Jūrininkų ligoninės duomenimis), vertinant pagal didesnę paplitimo rodiklį, sudarytų 67 proc. tikėtino hemofilija A sergančiųjų skaičiaus, o pagal mažiausią – daugiau nei 100 proc. tikėtino sergančiųjų skaičiaus. Naudojantis tais pačiais paskelbtais hemofilijos B duomenimis (238), t. y. 1,2 – 2,69 atvejo 100 000 vyrų, žinomų hemofilijos B atvejų skaičius Lietuvoje (n = 20, Klaipėdos Jūrininkų ligoninės duomenimis), vertinant pagal didesnę paplitimo rodiklį, sudarytų tik apie 50 proc. tikėtino sergančiųjų skaičiaus, o pagal mažiausią – apytikriai apie 100 proc. tikėtino sergančiųjų skaičiaus. Tai leidžia daryti prielaidą, kad hemofilijos B diagnozavimas Lietuvoje nepakankamas. Jeigu paplitimas Lietuvoje būtų toks kaip gerai ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse, apytikriai apskaičiuotas tikėtinas hemofilija A sergančiųjų skaičius būtų 193, o hemofilija B – 40, iš

viso 223 HSŽ. Skaičiuojant hemofilijos paplitimą mūsų šalyje pagal PHF formulę, HSŽ būtų 215 (241).

PHF kasmetinės pasaulinių tyrimų ataskaitos, kurios pateikia vienintelius dokumentuotus skaičius apie hemofilijos paplitimą Lietuvoje, turi tam tikrų trūkumų, kadangi remiasi tik Nacionalinių hemofilijos draugijų duomenimis, kurių atskirai nepatikrina PHF. Tačiau nepaisant trūkumų PHF pasaulinė duomenų bazė yra tvirčiausias, patikimiausias ir geriausiai prieinamas pasaulinis duomenų apie hemofiliją šaltinis (242), kurio dėka užpildomas dokumentuotų duomenų trūkumas ir Lietuvoje. Šie duomenys yra ypač svarbūs planuojant nacionalinius sveikatos apsaugos prioritetus ir skiriant lėšas hemofilijos gydymui. Atsižvelgiant į tai, kad mūsų šalyje nėra tikslaus HSŽ registro, šie duomenys yra labai svarbūs, nes tai yra vienintelė dokumentuota informacija apie hemofilijos paplitimą Lietuvoje. 1997 m. PSO ir PHF susitikime buvo paskelbta, kad NHR sudarymas yra būtinas žingsnis gerinant hemofilija sergančių pacientų priežiūrą ir GK (237).

Manoma, kad plačiai skelbiamas naujų hemofilijos atvejų dažnis 1 iš 5000–10 000 gimusių berniukų (60) yra bendras visoms populiacijoms ir rasėms (54, 243). Kasmetinis naujų hemofilijos atvejų dažnis Lietuvoje santykinai įvairus ir jo vidurkis yra 1,57 / 10 000 arba 1 / 6369 gyvų gimusių berniukų. Yra duomenų apie hemofilijos sergamumą kitose šalyse, pvz., 1982 m. paskelbtas HSŽ naujų atvejų dažnis Švedijoje pastovus nuo 1957 m. – 1,67 per metus 10 000 gimusių berniukų (223). Skirtingai Italijoje – hemofilijos A ir B naujų ligos atvejų daugėjo nuo 1/10 000 gimusių berniukų 1952–1961 m. iki 1,5 1982–1987 m. (218), o JAV apskaičiuotas vidutinis naujų hemofilijos A ir B dažnis per 10 metų 1982–1991 m. buvo 1 / 5032 gyvų gimusių berniukų (60). Atlikto tyrimo duomenys yra lyginami su kitose šalyse nustatytu hemofilijos sergamumu, tačiau skaičiuojant naujų atvejų dažnį mūsų populiacijoje svarbu atsižvelgti į vėlesnį diagnozės nustatymo laiką.

Remiantis šiuo tyrimu galima pateikti hemofilijos gydymo 0–17 m. Lietuvos pacientams įvertinimą. Pradėjus tyrimą, visiems Lietuvos HSŽ nuo pat ligos pradžios taikytas epizodinis gydymas (aptariama vėliau). Tačiau 2007

m. paskelbus mūsų regionui specifines HSŽ gydymo ir priežiūros rekomendacijas, jaunesnių nei 18 m. vaikų gydymas kardinaliai pasikeitė. Jis buvo sukoncentruotas į ilgalaikio apsauginio gydymo (profilaktikos) įdiegimą ir todėl per ateinančius penkerius metus (2007–2011 m.) apytiksliai 2/3 (71 proc.) sunkia hemofilija sergančių asmenų pradėta taikyti ilgalaikė profilaktika plačiai naudojant rekombinantinį FVIII.

Tikslinis profilaktinio gydymo dažnis sunkia hemofilijos forma sergančių vaikų idealiu atveju turėtų sudaryti 100 proc., tačiau šis tikslas yra sunkiai pasiekiamas ne vien tik dėl ekonominių, bet ir dėl įvairių kitų priežasčių: labai mažiems vaikams sudėtinga dažnai atlikti venepunkciją, profilaktinis gydymas gali būti pavėluotas žemo socialinio ir kultūrinio sluoksnio šeimose, be to, kai kurios šeimos gali atsisakyti gydytis, kol ligos eiga yra besimptomė. Nepaisant rezultatų, įrodančių profilaktinio gydymo naudą lyginant su epizodiniu gydymu, sąnarių ligos išsivystymo (14, 22, 23) ir GK (164) prasme, įvairių tyrimų duomenys patvirtino didelį profilaktinio gydymo prieinamumo skirtumą įvairiose šalyse net tarp glaudžius ekonominius, socialinius ir kultūrinius ryšius turinčių vakarų Europos šalių. Remiantis PedNet tyrimu, kuris parodo situaciją 20-yje hemofilijos gydymo centrų (HGC) 16-oje Europos šalių 1998 m. pabaigoje, tik 39 proc. sunkia hemofilija sergančių berniukų (0–18 m.) buvo taikoma pirminė profilaktika, 40 proc. – įvairios antrinės profilaktikos rūšys ir 19 proc. – epizodinė terapija, o 2 proc. vaikų visai nebuvo gydomi (244). Po penkerių metų atlikus pakartotinį tyrimą pastebėti pokyčiai gydant sunkia hemofilija sergančius berniukus Europoje: reguliarus, tęstinis, ilgalaikis profilaktinis gydymas 20-yje iš 22 PedNet centrų buvo taikomas daugiau nei 50 proc. sunkia hemofilija sergančių berniukų ir net 15-oje iš tų 22 centrų šis gydymas taikytas 80–100 proc. berniukų (245). Remiantis 2001 m. Olandijoje atlikto tyrimo duomenimis, 86 proc. berniukų (0–16 m.) ir 90 proc. jaunuolių (17–25 m.) skirtas profilaktinis gydymas (69). Ispanijos epidemiologinio tyrimo, atlikto 2006 m., duomenimis, 71,5 proc. sunkia hemofilija A sergančių vaikų buvo gydomi profilaktiškai (40,5 proc. – pirminė profilaktika ir 55,4 proc. – antrinė profilaktika) (225,

228). 2009 m. 19-oje Europos šalių atliktas tyrimas rodo, kad profilaktikos taikymas yra labai įvairus – nuo 0 iki 76–100 proc. (29). Blanchette ir kt. 2003 m. pateikė bendrus Amerikos ir Kanados duomenis, kur 77 proc. sunkia hemofilija sergančių 0–18 m. pacientų buvo skiriamas profilaktinis gydymas (222). Tyrimas, atliktas 2000–2001 m. siekiant įvertinti hemofilijos A gydymą JAV, parodė, kad 44 proc. sunkia hemofilija sergančių pacientų (n = 4129, jaunesni nei 5 m. – 17 proc., 6–18 m. – 41proc. ir >18 m. – 42 proc.) buvo taikoma profilaktika (217). Vėliau atlikto nacionalinio Kanados tyrimo, kuriame dalyvavo 2663 HSŽ, kas sudaro 98 proc. Kanados hemofilija sergančiųjų populiacijos, duomenys parodė, kad profilaktiškai buvo gydoma 84 proc. sunkia hemofilija A sergančių vaikų (18 m.) (221). Paskelbtus rezultatus galima lyginti su šio tyrimo 71 proc. pacientų, kuriems taikyta ilgalaikė profilaktika.

Šio tyrimo duomenys rodo, kad paskelbus regionui specifines gydymo rekomendacijas ir prospektyvinių RKT rezultatus hemofilijos gydymo ir priežiūros situacija Lietuvoje pagerėjo, o sunkia forma sergančių pacientų padėtis, vertinant profilaktiką, yra tokia pat kaip ir daugelio išsivysčiusių šalių, kuriose nėra KFK naudojimo apribojimų. Be to, šie statistiniai duomenys taip pat atspindi didėjančią pačių pacientų sąmoningumą pripažįstant profilaktikos naudą ir sąnarių pažeidimo vystymosi prevenciją. Tačiau nepaisant to, kad profilaktinis gydymas gali būti prieinamas visiems jaunesniems nei 18 m. pacientams, jis nebuvo taikytas visiems sunkia hemofilija sergantiesiems. Pažymėtina, kad kiti svarbūs bendri hemofilijos priežiūros standartai (26 lent.) nėra pritaikyti Lietuvoje (centralizacijos aspektai, nacionalinis priežiūros organizavimas, registro panaudojimas) (28).

26 lentelė. Hemofilija sergančių asmenų priežiūros principai Europoje (28)

1.	Centrinis hemofilija sergančių priežiūros organizavimas su vietos grupių pagalba
2.	Nacionalinis hemofilija sergančių pacientų registras (NHR)
3.	Visapusiškos priežiūros centrai (VPC) ir hemofilijos gydymo centrai (HGC)
4.	Partnerystė teikiant hemofilijos priežiūrą
5.	Saugūs ir efektyvūs KFK naudojami optimaliomis gydymo dozėmis
6.	Gydymas namuose
7.	Profilaktinis (prevencinis) gydymas
8.	Specialistai ir skubi pagalba
9.	Inhibitorių kontrolė
10.	Mokymai ir moksliniai tyrimai

Hemofilija sergantiems pacientams suteikiamos sveikatos priežiūros lygis pirmiausia priklauso nuo KFK, skirtų pakeisti įgimtą krešėjimo faktoriaus trūkumą, prieinamumo, kuris užtikrina HSŽ negalios prevenciją ir GK (61). Kadangi daugiausia KFK skiriama sergančiųjų sunkia hemofilija gydymui, labai svarbu, kad šiems pacientams būtų taikomas efektyviausias gydymo režimas. Tačiau skirtingas vidutinis metinis FVIII kiekis epizodiškai gydomiems pacientams šio tyrimo kohortoje patvirtina anksčiau atliktų tyrimų duomenis, kad tuo pačiu metodu gydomiems pacientams metinis KFK sunaudojimas skiriasi (11, 17, 165). Be to, remiantis pasauliniu KFK tyrimu, FVIII sunaudojimas nuo 1999–2000 m. nuolat didėja (246). Per šešerius metus nuo 2003 iki 2008 m. metinio sunaudojamo KFK mediana šio tyrimo metu padidėjo 140 proc. Kitų tyrimų, atliktų 2000–2006 m., duomenimis, metinis FVIII kiekis sunkia hemofilija sergančių ir epizodiškai gydomų pacientų, kurių vidutinis amžius 22–26 m., svyravo nuo 72 000 iki 110 000 TV/m. (143, 161, 216). Tačiau anksčiau, 1989–1999 m. atliktų tyrimų duomenimis, jis buvo mažesnis – 55 000 TV/m. (IQR 28 000–91 000 TV) (165). Šio tyrimo kohortoje vidutinis metinis FVIII kiekis sunkia hemofilija sergantiems asmenims, matuojamas TV/pacientui, 2003 m. buvo 21 000 TV, o tai reiškia,

kad buvo pasiekta 1 TV/*per capita* (t.y. vienam šalies gyventojui) arba vidutiniškai 20 000 TV pacientui), kurį PHF rekomenduoja kaip minimalų KFK kiekį klinikiniam efektui pasiekti (246). 2001 m. Stonebraker ir kt. duomenimis, paimtais iš PHF pateiktos ataskaitos skaičių, KFK kiekis Lietuvoje sudarė tik 13063 TV pacientui (247). Metinio sunaudojamo FVIII mediana Lietuvoje per 2003–2008 m. padidėjo 140 proc., tačiau kiekis buvo labai įvairus net tarp to paties amžiaus pacientų. Kai kuriems pacientams skirta tiek faktoriaus kaip ir gydant profilaktiškai (t.y. 157 500–265 000) (195). Tai gali būti dėl FVIII koncentratų prieinamumo, pacientų sąmoningumo ir hemofilija sergančiųjų bendros priežiūros pagerėjimo Lietuvoje. Be to, didesnis nei 20 000 TV per metus kiekis sąlygoja kitus privalumus, pavyzdžiui, sumažėjusį sąnarių pažeidimo komplikacijų kiekį (246), tačiau šiuo tyrimu negalima įvertinti sunaudojamo KFK įtakos klinikiškiems rezultatams, kadangi trūksta duomenų apie metinio kraujavimo į sąnarius dažnį ir sąnarių pažeidimo laipsnį tuo pačiu metu. Tačiau HJHS metodu įvertinus artropatiją epizodiškai gydomų pacientų kohortoje ir matant akivaizdų sąnarių pažeidimą, galima spėti, kad nebuvo žymaus sąnarių būklės pagerėjimo gydymo laikotarpiu nepaisant to, kad KFK sunaudota daugiau.

Be to, šiuo tyrimu nustatyta, kad kai kuriems pacientams kelerius metus buvo skiriamos labai mažos KFK dozės ir labai skyrėsi nuo tikėtino KFK poreikio šiems pacientams (atsižvelgiant į paciento amžių ir svorį). Iš to galima daryti išvadą, kad mūsų šalyje trūksta koordinuotos hemofilijos priežiūros, o tai kai kuriems pacientams lemia per mažą FVIII koncentrato dozę vienam kūno masės kilogramui, taip pat parodo gydymo rekomendacijų ir žinių trūkumą. Mokslinių tyrimų duomenimis, didelė sunaudojamo FVIII kiekio įvairovė rodo, kad trūksta įrodymais pagrįstų gydymo rekomendacijų taikant epizodinį gydymą (144). Kaip galima optimizuoti KFK naudojimą siekiant maksimaliai pagerinti klinikinius rezultatus ir pacientų GK? Ar galima pagerinti sąnarių būklę taikant intensyvesnį epizodinį gydymą ir iki kokio laipsnio? Šiame procese sudėtingiausia tai, kad trūksta tyrimų duomenų,

rodančių ilgalaikių kaulų ir raumenų sistemos pažeidimų ir gydymo dozių koreliaciją taikant epizodinį gydymą.

Hemofilijos gydymas yra labai brangus, todėl tolesni tyrimai galėtų padėti išaiškinti, kodėl FVIII sunaudojama nevienodai taikant epizodinį gydymą, ir nustatyti tai lemiančius faktorius. Kadangi yra aiškiai dokumentuota, kad vaikus nuo artropatijos apsaugo vienintelis įrodymais pagrįstas gydymas (profilaktika) (14, 23), nepaisant brangumo, tikriausiai būtų naudingiau taikyti profilaktiką visiems vaikams mūsų šalyje, numatant ir planuojant metinį KFK poreikį. Yra įrodymų, kad metinis KFK kiekis, kuris skiriamas profilaktiniam gydymui kilogramui kūno masės, yra didžiausias mažiems vaikams gydymo pradžioje, tuomet iki 20 m. mažėja ir stabilizuojasi suaugusiesiems (7, 21, 248). KFK sunaudojimo mažėjimas vyresniame amžiuje taikant pirminę profilaktiką gali būti dėl su amžiumi didėjančio krešėjimo faktoriaus pusinio skilimo periodo (249), sveikų sąnarių, kurių nepažeidė pasikartojantys kraujavimai, ir skirtingo (raimesnio), lyginant su vaikais, gyvenimo būdo. Priešingai, KFK gali prireikti daugiau tiems pacientams, kuriems ankstyvame amžiuje nebuvo taikomas profilaktinis gydymas, ir tai gali būti susiję su didesnio laipsnio artropatijos išsivystymu, nes yra duomenų, kad didėjant sąnarių pažeidimui KFK reikia daugiau (250). Tačiau ekonominis efektyvumas gali būti vertinamas tik suaugusiesiems pacientams, nes specifinė sąnarius apsaugančio gydymo nauda išryškėja vėliau, t. y. vyresniame amžiuje.

Šiame tyrime nėra labai tiksliai įvertintas KFK kiekis, kadangi trūko tikslų duomenų, kiek medikamentų sunaudota ligoninėje, todėl remtasi tik VLK duomenimis. Nepriklausomas duomenų šaltinis dėl KFK kiekio vienam pacientui per metus būtų svarbus siekiant tiksliai tai įvertinti. Juolab kad tiksli sunaudojamų FVIII ir FIX duomenų bazė ir analizė pateiktų labai vertingos informacijos ne tik gydytojams, bet ir biudžetą planuojantiems asmenims mūsų šalyje siekiant pagerinti HSŽ priežiūrą pagal Europos standartus (28).

6. 2 HJHS tinkamumas epizodiškai gydytiems vaikams

Kaulų ir raumenų sistemos būklės vertinimas pagal standartizuotus sąnarių būklės vertinimo metodus, tokius kaip HJHS, yra ypač svarbus nuolatinei asmenų, ypač vaikų, sergančių hemofilija, stebėsenai. Duomenys svarbūs apibūdinant pasikartojančio kraujavimo sukeltų lėtinių pakitimų sąnariuose požymius ir vertinant bei lyginant įvairius gydymo metodus (22, 111).

Šio tyrimo tikslas – nustatyti ir charakterizuoti kaulų ir raumenų sistemos pažeidimus sunkia hemofilija sergantiems ir epizodiškai gydomiems Lietuvos berniukams, naudojant fizinį vertinimo metodą. Be to, tyrimu siekta išanalizuoti sąnarių pažeidimo vystymąsi vaikystėje ir paauglystėje, akcentuojant amžių, kai keičiasi kaulų ir raumenų sistema pagal HJHS skalę, kurią sukūrė tarptautinė ekspertų grupė (42). HJHS yra naujas tarptautinis metodas 4–18 m. hemofilija sergančių berniukų sąnarių pažeidimams vertinti ir jo tikslas yra nustatyti subtilius ankstyvus sąnarių pažeidimo požymius ir pademonstruoti lengva, vidutine ir sunkia hemofilija sergančių pacientų skirtumus. Taip pat manyta, kad šis vertinimo metodas padės atskirti sergančiuosius pagal taikomą gydymo būdą – epizodinį ar profilaktinį gydymą.

Per šį tyrimą naudota HJHS 2.0 versija pacientams, sergantiems sunkia hemofilija ir gydomiems epizodiškai. Kadangi HJHS yra pakankamai naujas tarptautinis metodas, skirtas įvertinti vaikų, sergančių hemofilija, sąnarių būklę, šis tyrimas pateikė pirmuosius kaulų ir raumenų sistemos vertinimo duomenis pacientams, kuriems taikomas išimtinai tik epizodinis gydymas.

Kaip minėta, vienas šio metodo tikslų – pacientų, gydomų tiek profilaktiškai, tiek epizodiškai, būklės stebėsenai, tačiau dar nėra nustatyti kiekvienai gydymo grupei būdingi balai pagal HJHS skalę. Vidutinė bendra HJHS balų suma per tyrimą buvo 24,5, kai ribos nuo 5 iki 50. Šiuo metu šiuos balus galima interpretuoti tik lyginant su paskelbtais įvairių kitų tyrimų, kuriais kiekybiškai vertinti kaulų ir raumenų sistemos pažeidimai pagal HJHS skalę, rezultatais, tačiau profilaktikos kohortose (27 lent.).

27 lentelė. Tyrimų, kuriuose buvo naudojamas HJHS metodas, apžvalga

Autorius, metai	Pacientų skaičius	Hemofilijos tipas	Gydymas	Amžiaus vidurkis / mediana (ribos)	HJHS vidurkis / mediana
Hilliard ir kt. 2006 (42)	8	Sunki	Profilaktika	8,7 (4–12)	15 (1-ą dieną) 14 (2-ą dieną)
Chen ir kt. 2008 (251)	20	Sunki / vidutinė / nežinoma: 5/13/2	Epizodinis / sporadinis/ negydoma	NR (5–17)	13,1 (ribos: 1–35)
Engelbert ir kt. 2008 (252) Groen ir kt. 2011 (253)	47	Sunki / vidutinė / nežinoma: 21/7/19	Profilaktika / epizodinis: 25/22	12,5 (8–18) (SN – 2,9)	0 (ribos: 0–6)
Christoforidis ir kt. 2011 (254)	26	Sunki – 17 / vidutinė – 9	Profilaktika	12,08 (4,94–18,0) (SN – 4,44)	8,27 (ribos: 0–23) (sunki) 4,83 (ribos: 0–15) (vidutinė)
Bladen ir kt. 2010 (255)	39	Sunki	Pirminė profilaktika	10 (4–18)	1 (4–6 m.) 4 (4–18 m.)
Feldman ir kt. 2011, (44) Groen ir kt. 2011 (256)	226	Sunki (68 proc.) / vidutinė / lengva	Profilaktika (65 proc.) / epizodinis (35 proc.)	10,8 (SN – 3,8)	5 (IQR 1–12, ribos: 0–43) 5 (IQR 1–12) (sunki, pirminė profilaktika) 9 (sunki, antrinė profilaktika) 11,5 (sunki, epizodinis)

27 lentelės tęsinys

Autorius, metai	Pacientų skaičius	Hemofilijos tipas	Gydymas	Amžiaus vidurkis / mediana (ribos)	HJHS vidurkis / mediana
Saulyte Trakymiene ir kt. 2010 (257)	20	Sunki	Epizodinis	11,5 (4–17,2)	24,5 11,6 (< 10 m.) 31,5 (≥ 10 m.)
Khawaji ir kt. 2012 (195)	81	Sunki	Profilaktika Grupė A: profilaktika nuo ≤ 3 m. (n = 30); Grupė B: profilaktika nuo > 3 m. (n = 51).	Grupė A: 27 (18–45) Grupė B: 50 (22–78)	Grupė A: 3 (ribos: 0–19) Grupė B: 40 (ribos: 0–64)

SN – standartinis nuokrypis; NR – nenurodyta

Pirmieji šešių sąnarių įvertinimo pagal HJHS metodą balai naudojant 1.0 versiją buvo paskelbti atlikus HJHS patikimumo tyrimą (42), per kurį įvertinti aštuonių profilaktiškai gydomų berniukų, kuriems nustatyti klinikiniai sąnarių pažeidimo požymiai buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo. Vidutinis HJHS buvo 15 (ribos: 3,5–35), vertinant pirmą dieną, ir 14 (ribos: 2–27,5) antrą dieną, kai maksimalus balų skaičius – 148 1.0 versijoje. Trims iš keturių vyresnių nei 8 m. berniukų šiame tyrime nustatytas vidutinis balas didesnis nei 20 (ribos: 24–35), tuo tarpu keturiems jaunesniems nei aštuonerių metų berniukams vidutinis balas svyravo nuo 2 iki 12. Nepaisant to, kad 1.0 versija šiek tiek skiriasi nuo 2.0 versijos, kiekvienas iš šešių sąnarių abiejose versijose vertinamas balais iki 20. Remiantis tuo, kad Lietuvoje atliekant tyrimą praktiškai visi sunkia hemofilija sergantys vaikai buvo gydomi pakaitine FVIII ir FIX terapija epizodiškai (93,4 proc.), kuri neapsaugo nuo spontaninių kraujavimų į sąnarius ir hemofilinės artropatijos išsivystymo, tikėtasi, kad tiriamojoje kohortoje balai bus didesni, lyginant su profilaktiškai gydomų pacientų populiacijos balais (258). Sąnarių būklė taip pat buvo įvertinta naudojant HJHS metodą Engelbert ir kt. (252) atliktame tyrime. HJHS rezultatai parodė, kad tiriant 47 Olandijos vaikus, sergančius hemofilija (21 berniukas sirgo sunkia hemofilijos forma, gydoma profilaktiškai, 7 – vidutinio sunkumo hemofilija ir 19 – lengva hemofilija, jiems taikomas epizodinis gydymas), nustatyta, kad šiems pacientams buvo minimalūs sąnarių pažeidimai (nustatyti balai nuo 0 iki 6, kai maksimalus balų skaičius – 148 naudojant HJHS 1.0 versiją). Pažeidimas buvo nustatytas remiantis nežymiai sumažėjusia judesių amplitude sąnariuose ir krepitacija judesio metu. Lyginant Engelbert ir kt. ir šio tyrimo rezultatus, didžiausia tikimybė, kad gautas HJHS balų skirtumas yra dėl to, kad šiame tyrime dalyvavo tik sunkia hemofilija sergantys pacientai, gydomi epizodiškai. Sąnarių būklė HJHS metodu taip pat buvo vertinama Christoforidis ir kt. (254) atliktame tyrime. Jame dalyvavo 26 pacientai, kurių amžiaus vidurkis – 12,08 m.: 17 pacientų sirgo sunkia hemofilijos A forma ir 9 pacientai – vidutinio sunkumo hemofilija A. HJHS balai vidutinio sunkumo hemofilija sergantiems pacientams buvo 4,83 (SN –

5,27), o sunkia hemofilija sergantiems – 8,27 (SN – 6,11) ($p = 0,24$). HJHS reikšmė, vertinant sąnarių sveikatos būklę, tirta dalyvaujant 20 hemofilija sergančių vaikų Kinijoje (5–17 m.; hemofilija A/B: 18/2; sunki / vidutinė / nežinoma: 5/13/2 (251)). HJHS balai svyravo nuo 1 iki 35 (vidurkis 13,1 (SN – 9,03)). Tyrėjų teigimu, vyresnių vaikų balai buvo ženkliai didesni nei jaunesnių, bet nuo kurio tiksliai amžiaus balai padidėja, nebuvo detalizuota. Nepaisant to, kad vaikams buvo taikomas tas pats gydymo metodas (epizodinis), šiame tyrime gauti vidutiniai HJHS balai buvo didesni, lyginant su Kinijos hemofilijos centre gautais duomenimis, galimai dėl to, kad kinų tyrime daugiausia dalyvavo vidutinio sunkumo hemofilija sergantys vaikai. HJHS metodas sunkia hemofilija sergančių vaikų, išimtinai gydomų epizodiškai, sąnarių pažeidimams vertinti, šiame tyrime pateikė naujus vertinimo balus pagal HJHS skalę (257). Bendras vidutinis HJHS balas šioje tyrimo kohortoje ($n = 20$) buvo 24,5 ir 50 proc., pacientų nustatytas rezultatas didesnis nei 25. Lyginant su visais išvardytais tyrimų rezultatais, šiame tyrime gauti didesni bendri ir šešių sąnarių HJHS vertinimo balai sunkia hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems epizodiškai. Khawaji ir kt. (195) neseniai patvirtino mažus HJHS balus (mediana – 3 iš 148 maksimalių) pacientams, kuriems profilaktinis gydymas pradėtas taikyti ankstyvajame amžiuje (≤ 3 m.), ir daug didesnius HJHS balus (mediana – 40) pacientams, kuriems profilaktinis gydymas pradėtas taikyti vyresniems nei trejų metų (ribos: $>3 - 78$ m.) ($p < 0,001$) (27 lent.).

Yra įrodymų, kad hemofilinės artropatijos vystymasis prasideda vos po kelių pasikartojančių kraujavimų į sąnarius vaikystėje (259). Tačiau nėra žinoma, nei koks kraujavimo epizodų skaičius sukelia hemofilinę artropatiją, nei koks galimas kraujavimų skaičius neturi įtakos negrižtamam sąnario pažeidimui (1, 93, 96). Nepaisant fakto, kad daugiausia kraujavimų į sąnarius įvyksta nuo vienerių iki trejų metų (110), hemofilinės artropatijos požymiai išryškėja daugiau nei dešimtmečiu vėliau (14, 111). Šiame tyrime analizuojant hemofilinės artropatijos progresavimą vaikystėje ir paauglystėje ypač koncentruojantis į amžių, kai vystosi žymiausi pakitimai pagal HJHS vertinimo

metodą, vyresniems nei 10 m. vaikams taip pat buvo nustatytas sąnarių vertinimo balais pablogėjimas. Reikšmingas bendro HJHS balo skirtumas užfiksuotas I jaunesnių vaikų grupėje (vidutinis –11,6) lyginant su II vyresnių vaikų grupe (vidutinis – 31,5), kuriems nustatytas žymus sąnarių pažeidimas. Rezultatai rodo, kad HJHS balai didėja su amžiumi ir šiame tyrime daugiau nei 50 proc. (8 iš 13) vyresniems nei 10 m. vaikams HJHS bendras balų skaičius buvo didesnis nei 30 ($p = 0,0002$). Lyginant HJHS dviejose amžiaus grupėse nustatytas didelis jaunesnių nei 10 m. ir vyresnių vaikų skirtumas parodė, kad rizikingiausias laikotarpis, kurio metu didėja hemofilinis sąnarių pažeidimas, prasideda nuo 10 m. Šiuos duomenis neseniai patvirtino Jungtinės Karalystės tyrėjai (255). Autoriai nurodo, kad 39 sunkia hemofilija sergančių berniukų (vidutinis amžius – 10 m.), gydytų profilaktiškai po 25–40 IU/kg mažiausiai du kartus per savaitę esant hemofilijai B ir tris kartus per savaitę esant hemofilijai A, HJHS balai svyravo nuo 0 iki 22 (su amžiumi didėjo), vidutinės reikšmės svyravo nuo 1 (4–6 m.) iki 4, (14–18 m.) ($p = 0,08$). HJHS balai jaunesniems nei 8 m. berniukams buvo mažesni nei 8. Dėl šio kliniškai vėliau išryškėjančio sąnarių pažeidimo reikėtų atkreipti dėmesį pasirenkant tinkamą gydymo pradžia.

Visiems šiame atliktame tyrime dalyvaujantiems pacientams buvo pažeisti keli sąnariai, dažniausiai – čiurnos, keliai ir alkūnės. Alkūnės mažiausiai ženkliai skyrėsi nuo kitų sąnarių pažeidimo. Šie dažniai atitinka Plug ir kt. (69), Aznar ir kt. (161) ir Molho ir kt. (143) paskelbtus tyrimų rezultatus, kai labiausiai buvo pažeisti čiurnų sąnariai. Neseniai atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 68 proc. sunkia hemofilija sergantys pacientai, iš kurių 91 proc. pacientų, gydomų profilaktiškai, nustatytos HJHS reikšmės kiekvienai sąnarių porai: didžiausias čiurnų – 2 (IQR 0–6), kelių – 1 (IQR 0–3) ir alkūnių – 0 (IQR 0–1) ($p < 0,01$) (256). Ankstesnių tyrimų duomenimis, labiausiai pažeidžiami sąnariai buvo kelių (260) ir alkūnių (261). Nepaisant to, kad nustatytas besikeičiantis pažeistų sąnarių pobūdis profilaktiškai gydomiems pacientams (262), nėra aiškių duomenų apie įvairių epizodinių

gydymo metodų įtaką sąnarių pažeidimui. Kadangi pastaruoju metu yra tendencija naudoti didesnes KFK dozes (21), galima manyti, kad keisis kraujavimo ir sąnarių pažeidimo pobūdis. Per tyrimą gauti stebinantys vieno 17 m. paciento maži HJHS rezultatai – 7. Reikėtų pažymėti, kad šis vyresnio amžiaus II grupės pacientas, kuriam nustatytas mažas HJHS balas, turėjo greito ir ankstyvo epizodinio gydymo galimybę namuose nuo pat diagnozės nustatymo, ko neturėjo kiti tyrime dalyvavę pacientai. Geras rezultatas šiam pacientui taip pat gali būti paaiškinamas tuo, kad kai kuriems sunkia hemofilija sergantiems vaikams yra būdingas neįprastai lengvas klinikinis fenotipas (91). Nepaisant fakto, kad buvo pradėtas taikyti gydymas namuose, kai galima skubiai ir efektyviai pradėti gydymą atsiradus pirmiems kraujavimo simptomams, kas turėtų įtakos kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo rezultatams (28), atliekant tyrimą nenustatyta ženklus skirtumo kaulų ir raumenų sistemoje lyginant namuose gydytus pacientus su gydytais sveikatos priežiūros įstaigoje. Bendras HJHS balas buvo netgi didesnis namuose nei gydymo įstaigoje gydytų pacientų. Tai rodo, kad tiriamoje populiacijoje gydymas namuose galėjo būti neadekvatus.

Tyrimo duomenimis, epizodiniu metodu gydomiems pacientams nustatomi didesni HJHS balai negu gydomiems profilaktiškai, tačiau, siekiant suprasti skirtingų gydymo metodų įtaką, būtina atlikti daugiau tyrimų. Šiame kontekste buvo atliktas 2 metų trukmės multicentrinis pagrįstumo tyrimas, į kurį įtraukti iš penkių centrų 226 pacientai (vidutinis amžius – 10,8 m.), sergantys lengva (17 proc.), vidutine (15 proc.) ir sunkia (68 proc.) hemofilijos forma. Sunkia hemofilijos forma sergantiems pacientams, gydytiems pirmine profilaktika, HJHS balų mediana buvo 5, gydytiems antrine profilaktika – 9, o epizodiškai gydytiems – 11,5 balų (27 lent.). Svarbu pažymėti, kad patikimumo ir pagrįstumo tyrimuose gautus rezultatus reikėtų vertinti atsižvelgiant į tai, kad juose dalyvaujantys fizioterapeutai turi labai didelę patirtį ir yra įtraukti į HJHS metodo kūrimą. Kita vertus, dabar vykstančiuose seminaruose visame pasaulyje mokoma HJHS metodo ir paaiškėjo, kad jį

lengvai įsisavina net didelės patirties hemofilijos srityse neturintys fizioterapeutai (44).

Iki šiol paskelbtuose tyrimuose nurodoma, kad naujas sąnarių būklės vertinimo metodas leidžia nustatyti ankstyvus ir subtilius sąnarių pažeidimus intensyviai gydomiems berniukams ir remiantis HJHS balais matyti, kokie lengva, vidutine ir sunkia hemofilija sergančių asmenų skirtumai. Šiuos sąnarių pažeidimus ir skirtumus daugiausia atskleidžia sunkia hemofilija sergančių asmenų, gydomų profilaktiškai, tyrimai šalyse, kuriose KFK yra lengvai prieinami. Tai yra tinkama grupė tyrimams, kadangi HJHS metodas buvo sukurtas nustatyti ankstyvus sąnarių pakitimus profilaktiškai gydomiems pacientams. Tačiau HJHS taikymas tiriant išimtinai epizodiškai gydomus sunkia hemofilija sergančius pacientus parodė, kad šis metodas yra tinkamas ir naudingas vertinant kaulų ir raumenų sistemos išėitis epizodiškai gydomiems pacientams, jau turintiems sąnarių pažeidimų. Taigi nauja priemonė gali būti vienodai naudinga tiriant ir profilaktiniu, ir epizodiniu metodu gydomus vaikus. Iš tyrimų matyti, kad epizodiškai gydomiems pacientams nustatomi didesni balai nei profilaktiškai gydomiems. Tačiau siekiant labiau suprasti skirtingų gydymo metodų įtaką sąnarių išėitims HJHS skalėje reikėtų ištirti daugiau pacientų ir apsispręsti, kaip HJHS balai turėtų būti vertinami skirtingose gydymo populiacijose.

Remiantis HJHS rezultatais galima daryti prielaidą, kad HJHS metodas gali būti jautrus nustatant sergančiųjų hemofilija sąnarių pažeidimo progresavimą su amžiumi. HJHS tinkamumo ir naudingumo tyrimas, atliktas įtraukiant epizodiškai gydytus sunkia hemofilija sergančius berniukus (257), patvirtino, kad sąnarių pažeidimas vystosi iš lėto dešimtmečiais. HJHS balų didėjimas yra progresuojančios hemofilinės artropatijos požymis, kuris prasideda apie 10-uosius gyvenimo metus ir vėliau.

6.3 Kraujavimų profilaktikos reikšmė

Tyrimo metu buvo lyginama atitinkamo amžiaus berniukų, sergančių sunkia hemofilija ir gydomų profilaktiškai arba epizodiškai, kohortų klinikinė sąnarių būklė remiantis HJHS metodu. Sąnarių būklė buvo ženkliai geresnė profilaktiškai negu epizodiškai gydomų pacientų. Šie rezultatai atitiko kitų tyrimų rezultatus, kuriuose fizinė sąnarių būklė buvo lyginama skirtingu metodu gydomų pacientų grupėse ir gauti rezultatai parodė profilaktinio gydymo pranašumą mažinant sąnarių būklės pažeidimą lyginant su epizodiniu gydymu (7, 11, 17, 22). Tačiau tiesioginis klinikinio sąnarių pažeidimo laipsnio palyginimas tarp tyrimų neįmanomas, nes HJHS, naudotas šiame tyrime, yra naujas, neseniai patvirtintas metodas, kuris iki šiol nebuvo naudotas sąnarių būklei skirtingose gydymo grupėse palyginti. (42, 44).

HJHS metodas parodė, kad epizodiškai gydomų pacientų grupėje buvo ryški sąnarių pažeidimo progresavimo tendencija. Vyresniems asmenims nustatyti didesni balai rodo, kad taikant epizodinį gydymą laikui bėgant sąnarių pažeidimas progresuoja. Be to, nepaisant klinikinių stebėjimų, kad mažų vaikų sąnarių būklė yra pakankamai gera, ir žinių, kad patologiniams procesams, sukeliantiems hemofilinę artropatiją, išsivystyti iki kliniškai nustatomų pakitimų, reikia kelerių metų (52), žymus sąnarių būklės skirtumas, lyginant skirtingais metodais gydomus pacientus, buvo vienodai ryškus tiek jaunesnių, tiek vyresnių pacientų grupėse. HJHS balai jaunesniems pacientams buvo ženkliai mažesni profilaktinio gydymo grupėje lyginant su epizodinio gydymo grupe. Pradedant nuo 10 m. ir vyresniems vidutinio HJHS skirtumas buvo dar akivaizdesnis: 3,9 profilaktinio gydymo grupėje ir 36,3 epizodinio gydymo grupėje ($p < 0,0001$). Analizuojant HJHS balus profilaktiškai gydomiems pacientams, nustatyta nedidelio didėjimo tendencija su amžiumi, tačiau skirtumas tarp amžiaus grupių nebuvo ryškus. Tai gali rodyti, kad nepaisant to, kad profilaktinis gydymas apsaugo nuo sąnarių pažeidimo, keli kraujavimai į sąnarius vis tiek gali įvykti. Tikėtina, kad profilaktinio gydymo metu atsiradę

kraujavimai gali sąlygoti nežymų sąnarių pažeidimo išsivystymą, kuri galima nustatyti jautriu HJHS metodu.

Klinikinės sąnarių būklės išėities gydymo grupėse ir amžiaus grupėse skirtumas priklauso nuo gydymo metodo. Tačiau nustatytas sąnarių fizinės būklės skirtumas, paremtas HJHS, šiame tyrime gali būti didesnis lyginant su neseniai atliktų sąnarių išėičių tyrimų rezultatais (14, 23) dėl galimų kitų pacientų priežiūros Lietuvoje (LT) ir Danijoje (DK) skirtumų. Pacientai šiame tyrime nebuvo atrinkti į skirtingas gydymo grupes: šalies, kurioje jie gyveno, gydymo standartai lėmė, koks gydymo metodas pacientams buvo taikomas. DK pacientams KFK ir ankstyva terapija namuose buvo lengvai prieinami nuo gimimo, tuo tarpu LT pacientai buvo gydomi epizodiškai, esant KFK vartojimo apribojimams, ir terapija namuose taikoma tik pusei pacientų. Gydymas namuose yra svarbus veiksnys ligos išėičiai ir gali turėti teigiamos įtakos sąnarių pažeidimo profilaktikai. Skirtingos ligos pasekmės taip pat galėjo priklausyti nuo skirtingų pacientų stebėsenos metodų. Profilaktiškai gydomi pacientai buvo gydomi ir stebimi hemofilijos centruose pagal „auksinio standarto“ rekomendacijas, tuo tarpu epizodinio gydymo grupės pacientams teikiamos konsultacijos pirminės sveikatos priežiūros centruose, o ligoninėse su specializuotais hematologijos skyriais ligos eiga stebima labai retai. Be to, tyrimo metu Lietuvoje nebuvo jokių hemofilijos gydymo standartų. Svarbu pažymėti ir tai, kad epizodiškai gydomi pacientai buvo rečiau apžiūrimi ir nedokumentuojami jų kraujavimo atvejai, lyginant su profilaktiškai gydomų pacientų grupe. Todėl svarbūs ligos eigos duomenys (amžius, kada įvyko pirmasis kraujavimas, metinio kraujavimo į sąnarius dažnis) nebuvo stebėti ir panaudoti siekiant pagerinti gydymą. Taigi realiaame gyvenime, kaip ir atliktame tyrime, epizodinis gydymas yra heterogeniškesnis gydant hemartrozes, o tai išsamiai nebuvo galima įvertinti. Taip pat tiksliai nežinoma, kiek kraujavimo epizodų buvo visai negydyti arba pradėti gydyti per vėlai siekiant išvengti artropatijos. Galiausiai nėra tikslų duomenų apie įvairaus epizodinio gydymo efektyvumą sąnarių išėitims. Tyrime nustatytas

metinio sunaudoto KFK kiekio svyravimas buvo didelis epizodinio gydymo grupėje – nuo 271 iki 2206 TV/kg/m.

Pagrindinis faktorius sąnarių pažeidimo prevencijai yra kraujavimo į sąnarius skaičiaus sumažinimas (14, 23). 16 DK vaikų nustatytas HJHS parodė, kad šiems pacientams visai nėra arba yra minimalūs sąnarių pažeidimai, kai kraujavimų į sąnarius skaičiaus per metus mediana yra 0. Sąnarių pasekmių tyrimo profilaktinėje grupėje buvo vidutiniškai 0,63 kraujavimai per metus (14). Kraujavimo tendencijų gydant profilaktiškai tyrime nustatyti keletas ar nė vieno (mediana – 0–1,1) kraujavimo per metus (181). Kitais tyrimais, nurodant labai mažą kraujavimų dažnį ir mažus HJHS balus, pateikta dar daugiau įrodymų, kad profilaktika yra labai sėkminga keičiant natūralų hemofilijos kraujavimo pobūdį (44, 195, 254, 255). Tačiau tiek abu randomizuoti (14, 23), tiek šis atliktas tyrimas parodė, kad hemofilija sergantys pacientai negali visiškai išvengti kraujavimų, todėl net gydomiems profilaktiškai gali atsirasti sąnarių pažeidimų, kurie šiame tyrime buvo labai nedideli ir dažniausiai pasireiškė nežymia krepitacija viename arba dviejuose sąnariuose. Šie duomenys rodo, kad HJHS yra jautrus metodas, kuriuo galima nustatyti subtilius sąnarių pakitimus ir atskirti pacientus, gydomus skirtingais gydymo metodais, ankstyvame amžiuje. Priešingai, analizuojant sąnarių pažeidimą hemofilija sergantiems pacientams, remiantis Pettersson vertinimo skale (ankstesnė vertinimo skalė), skirtingais metodais gydomiems pacientams pažeidimo skirtumai išryškėja, kai jiems 15–20 m.

Tai yra pirmas tyrimas, kurio metu standartizuotai buvo vertinama klinikinė sąnarių būklė skirtingose gydymo grupėse. Tyrimų, kurių metu buvo naudojamas HJHS metodas, rezultatai parodė, kad epizodiškai gydomiems pacientams HJHS balai buvo didesni, lyginant su profilaktiškai gydomais pacientais (44, 254, 255). Tačiau, nepaisant fakto, kad sąnarių įvertinimo balai HJHS skalėje buvo ženkliai didesni epizodiškai gydytiems pacientams, vidutinis balas buvo tik šiek tiek mažesnis nei 1/4 maksimalaus balo (124), kas rodo, kad sąnarių būklė iš esmės nėra labai pažeista. Siekiant suprasti skirtingų gydymo metodų įtaką, nustatytą remiantis HJHS, reikėtų atlikti tyrimus

įtraukiant daugiau pacientų. Būtina išsiaiškinti, kaip HJHS rezultatus reikėtų vertinti skirtingose gydymo grupėse ir koks HJHS balų skaičius jau yra nebepriimtinas. Nors šis kohortinis tyrimas yra ribotas, tikimasi, kad jis suteiks naujų žinių HJHS rezultatų interpretavimui esant beveik sveikiems ir pažeistiems sąnariams.

Šio palyginamojo tyrimo rezultatai parodė akivaizdžią profilaktinio gydymo naudą sąnarių būklei remiantis HJHS balų skale. Sąnarių pažeidimas yra neišvengiama komplikacija pacientams, kurie buvo gydomi tik kraujavimo epizodų metu. Šis tyrimas suteikia gilesnių žinių apie ankstyvą ir vėlyvą sąnarių pažeidimo pasireiškimą vertinant pagal HJHS skalę hemofilija sergantiems pacientams, lyginant epizodiškai ir profilaktiškai gydytų asmenų grupes. Laikas, per kurį artropatija kliniškai išryškėja, gali būti pakankamai ilgas. Tačiau sąnarių būklės įvertinimas naudojant jautrų HJHS metodą gali parodyti, kad pirminis profilaktinis gydymas turi įtakos geresniems rezultatams jau ankstyvajame amžiuje. Tai patvirtina HJHS klinikinę naudą stebint sąnarių būklę vaikams, kuriems taikoma profilaktika.

7. Išvados

1. Išsamūs ir tikslūs demografiniai ir specifiniai ligos duomenys apie visus 0–17 m. hemofilija sergančius pacientus padėjo sukurti vieningą ir patikimą duomenų bazę bei palengvino naujo hemofilijos gydymo ir priežiūros etapo įdiegimą Lietuvoje.
2. Metinis sunaudotas FVIII kiekis taikant epizodinį gydymą sunkia hemofilija A sergantiems pacientams nuolat didėjo nuo 2003 iki 2008 m., tačiau labai skirtingas vienodo ligos sunkumo ir vienodo amžiaus pacientų metinis FVIII kiekis patvirtino koordinuotos hemofilijos priežiūros Lietuvoje, taip pat ir įrodymais pagrįstos medicinos stoka taikant šį gydymą.
3. Hemofilijos gydymas 0–17 m. pacientams labai pagerėjo per pastaruosius 5 m. susitelkus į ilgalaikį profilaktinį gydymą, kuris dabar taikomas 2/3 vaikų, sergančių sunkia hemofilijos forma.
4. Sunkia hemofilijos forma sergančių pacientų kaulų ir raumenų sistemos pažeidimo vertinimas naudojant HJHS metodą parodė, kad:
 - a) HJHS metodas yra tinkamas hemofilija sergančių pacientų, kuriems yra taikomas epizodinis gydymas, sąnarių būklei vertinti;
 - b) pagal HJHS balų skalę ryškiausi dėl kraujavimo prasidėję sąnarių pažeidimo požymiai taikant epizodinį gydymą pastebimi 10 m. ir vyresniems vaikams;
 - c) nors dėl kraujavimo išryškėjęs sąnarių pažeidimas kliniškai pastebimas greitai, sąnarių pažeidimo vertinimas, naudojant jautrius sąnarių būklės vertinimo metodus, tokius kaip HJHS, rodo, kad kraujavimų profilaktika užtikrina geresnę sąnarių pažeidimo išeitį jau ankstyvajame amžiuje.

Pasiūlymai klinikinei praktikai

1. Šis tyrimas yra pirmasis, kuris sujungė demografinius duomenis ir klinikinį vaikų, sergančių hemofilija Lietuvoje, sąnario būklės įvertinimą. Itin svarbu, kad gauti duomenys būtų saugomi ir atnaujinami centralizuotoje duomenų bazėje, arba registre. Šie duomenys padėtų formuoti koordinuotesnę hemofilijos priežiūrą Lietuvoje.
2. Tyrimas parodė, kad metinis sunaudoto FVIII kiekis vienodo ligos sunkumo ir vienodo amžiaus pacientų labai skyrėsi. Būtų tikslinga stebėti ir analizuoti, kiek KFK sunaudojama specializuotuose HGC, tai galėtų padėti optimizuoti KFK panaudojimą gydant hemofiliją ir planuoti ateities poreikius.
3. Kai kurie pacientai, gydomi epizodiškai, sunaudojo itin daug KFK per metus. KFK kiekį, kuris yra prieinamas šiuo metu mūsų šalyje, būtų galima panaudoti optimaliau – skiriant antrinę profilaktiką mažesnėmis dozėmis vyresniems vaikams ir suaugusiems HSŽ. Kadangi profilaktikos tikslas – palaikyti FVIII ar FIX koncentraciją >1 proc., net ir mažesnės KFK dozės galėtų sumažinti spontaninių kraujavimų riziką ir tiksliau prognozuoti KFK sunaudojimą TV/m. (28 lent.)
4. Profilaktika, nors ir gerokai brangesnė, yra vienintelis įrodymais pagrįstas gydymas, sąlygojantis geresnes sąnarių išėitis lyginant su epizodiniu gydymu, todėl ji turi būti rekomenduojama visiems vaikams, sergantiems sunkia hemofilija.
5. Įdiegus profilaktiką 0–17 m. pacientams Lietuvoje, reikalinga ir nauja visapusiška HSŽ stebėseną. Kadangi sveikų sąnarių išsaugojimas yra pagrindinis profilaktikos tikslas, HSŽ rekomenduojama reguliariai stebėti dokumentuojant fizinės sąnarių būklės ir gydymo kriterijus. Tai būtų galima pasiekti:

- HSŽ stebint mažiausiai 2–4 kartus per metus (sunki hemofilijos forma), 1 kartą per metus arba dvejus metus (vidutinė arba lengva hemofilijos forma).
 - Dokumentuojant skiriamo gydymo efektyvumą leidžiančius vertinti kriterijus (29 lent.).
6. Tyrimas parodė, kad HJHS metodas yra tinkamas ir jautrus pacientų, kuriems yra taikomas epizodinis gydymas arba profilaktika, sąnarių būklei vertinti, todėl jo įdiegimas į klinikinę praktiką kartu su fizioterapeuto (kineziterapeuto) paslaugomis, kaip standartizuota ir reguliari kaulų ir raumenų sistemos būklės stebėseną, gali būti esminis ateities žingsnis vystant hemofilijos priežiūros Lietuvoje tarpdisciplininį požiūrį pagal PHF rekomendacijas ir Europos hemofilijos gydymo standartus (28). Sąnarių būklės vertinimas pagal HJHS metodą galėtų pateikti ilagalaikius gydymo efektyvumo rezultatus. Taip pat šį sąnarių būklės vertinimo metodą galima būtų pradėti taikyti ir suaugusiųjų populiacijai (263).

28 lentelė. Rekomenduojamas profilaktikos režimas suaugusiems hemofilija sergantiems žmonėms lyginant su sunautotu FVIII kiekiu 0–17 m. sunkia hemofilija A sergantiems pacientams TV/m. 2003–2008 m.

	Epizodinis gydymas 2003–2008 m.	Profilaktika mažomis dozėmis
Dozė, intervalas	Heterogeniškas, 20–40 TV/kg esant kraujavimui	10 TV/kg 2 k./sav. ¹ 10 TV/kg 3 k./sav. ²
Krešėjimo faktoriaus kiekis TV/m. (mediana)	2008 m., ≥10 m., 50,7 kg*: 89 000 (IQR 42 000–109 500)	Jei pacientas svertų 50 kg: 50 000 ¹ 72 000 ²
	2003–2008 m., ≥10 m., 50,7 kg*: 50 250 (IQR 30 000–75 500)	
Krešėjimo faktoriaus kiekis TV/kg/m.	2008 m., ≥10 m., 50,7 kg*: 1755	Jei pacientas svertų 50 kg: 1000 ¹ 1440 ²
Spontaninių kraujavimų rizika (laikas)	100 proc.	Rizikos laikas sumažėja: >50 proc. ¹ >75 proc. ²

* vidutinis 10–17 m. paciento svoris (kg); ¹ profilaktika skiriant 10 TV/kg 2 k./sav.; ² profilaktika skiriant 10 TV/kg 3 k./sav.

29 lentelė. Rekomenduojama hemofilija sergančių žmonių stebėseną

Informacija apie gydymą	Pakaitinė terapija <ul style="list-style-type: none"> • KFK tipas • Epizodinis gydymas: dozė (TV/kg) • Profilaktika <ul style="list-style-type: none"> ○ Dozė (TV/kg) ○ Intervalai ○ Infuzijos laikas 	Dienyno įrašai <ul style="list-style-type: none"> • Kiekvienos infuzijos dozė, laikas ir priežastis • KFK sunaudojimas
Informaciją apie kraujavimus	Hemartrozės <ul style="list-style-type: none"> • Skaičius • Laikas, vieta ir priežastis • Gydymas (dozė, skaičius, intervalas) • Atsakas į gydymą 	Kiti kraujavimai <ul style="list-style-type: none"> • Skaičius, tipas • Laikas, vieta ir priežastis • Gydymas ir atsakas į gydymą
Kaulų ir raumenų sistemos įvertinimas	Mažiausiai vieną kartą per metus <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilijos pažeistų sąnarių vertinimo metodas (HJHS) 	

8. Publikacijos disertacijos tema

Straipsniai mokslinės informacijos instituto (ISI) leidiniuose

1. Saulyte Trakymiene S, Steen Carlsson K. On demand treatment in persons with severe hemophilia (priimtas spaudai į *Haemophilia*).
2. Saulyte Trakymiene S, Clausen N, Hvitfeldt Puolsen L, Ingerslev J, Rageliene L. Progression of hemophilic arthropathy in children: a Lithuanian – Danish comparative study. *Haemophilia*. 2012 Nov 20. doi: 10.1111/hae.12058. Epub ahead of print.
3. Saulyte Trakymiene, S Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Hemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe hemophilia A and B in Lithuania. *Haemophilia*. 2010 May; 16(3):479–86.

Straipsniai recenzuojamuose leidiniuose

1. Saulyte Trakymiene S. Musculoskeletal pathologies in children with hemophilia as evaluated with a standardized physical joint scoring systems to assess disability. *European Oncology & Haematology*, 2011;7 (1):76–80.
2. Saulyte Trakymiene S, Rageliene L. Optimal treatment for children with hemophilia: a review. *Acta Medica Lituanica*. 2009. Vol. 16. No. 1. P. 3–10.

Tezės ir stendiniai pranešimai

1. Saulyte Trakymiene S, Daugelaviciene V, Rageliene L. “Analysis of differences of annual FVIII consumption among severe hemophilia A persons treated on-demand in Lithuania”. Hematology Conference Spotlight on Hemophilia care management. 27–29 September, 2012 Dresden, Germany. Poster.
2. Saulyte Trakymiene S, Janovich V, Rageliene L, Jusinskaite V, Gelumauskiene B, Leveckiene L, Gerbutavicius R, Kryzauskaitė L.” Physiotherapy capacity building for patients with hemophilia in Lithuania”. 8th Baltic Conference of Hematology. 12–14 April, 2012 Tallinn, Estonia. Abstract.
3. Saulyte Trakymiene S, Daugelaviciene V, Stankeviciene S, Ramanauskiene E, Kiudeliene R, Rageliene L. “Changing pattern of hemophilia management in Lithuania”. 5th Annual Congress of the European Association for Hemophilia and Allied Disorders. 22–24 February, 2012 Rome, Italy. Poster.
4. Saulyte Trakymiene S, Daugelaviciene V, Stankeviciene S, Ramanauskiene E, Urbanoviciene A, Rageliene L. “Recent progress in the development in hemophilia care in children in Lithuania”. Hematology Conference Achieving progress in a changing world. 13–15 October, 2011 Budapest, Hungary. Poster.
5. Saulyte Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. ”Hemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe hemophilia A and B in Lithuania”. XXIXth International Congress of the World Federation of Hemophilia Buenos Aires, Argentina, 10–14 July, 2010. Poster.
6. Saulyte Trakymiene S, Daugelaviciene V, Nemaniene R, Kiudeliene R, Rutkauskiene G, Rageliene L. ”Recent advances in the adoption of prophylaxis into clinical practice in Lithuania”. 7th Baltic Conference of Hematology 20–22 May, 2010 Tartu, Estonia. Abstract.

7. Saulyte Trakymiene S, Rageliene L, Kovalova Z, Pruunsild K, Orgulas K. "Hemophilia Joint Health Score in study of boys with hemophilia A and B in Baltic countries". 7th Baltic Conference of Hematology 20-22 May, 2010 Tartu, Estonia. Abstract.
8. Saulyte Trakymiene S. "The Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in study of episodically treated boys with severe hemophilia A and B in Lithuania". Hematology Conference Bridging the gap between science and practice. 17-19 September, 2009 Riga. Poster. Winner of the scientific poster session.
9. Saulyte Trakymiene S. "Lithuanian study on joint health and health-related quality of life of pediatric hemophilia patients". 6th Baltic Conference of Hematology 8-10 May, 2008 Vilnius. Abstract.

Kitos publikacijos

1. Trakymiene SS, Abla O. Hodgkin lymphoma presenting with hair graying. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Jul; 32(5):417-8.
2. Griskevičius L, Stulpinas R, Vengalyte I, Saulyte Trakymiene S, Mickys U, Pranys D, Kurtinaitis J, Jurgutis M. Favorable outcome with chemo-immunotherapy in Burkitt lymphoma and leukemia. *Leuk Res*. 2008 Aug 31.
3. Šaulytė Trakymienė S, Nemanienė R. Šiuolaikiniai juvenilinės mielomonocitinės leukemijos diagnostikos ir gydymo aspektai. *Pediatrija*, 2009, 1 (39), p. 57-60.
4. Viskontaitė K, Ragelienė L, Šaulytė Trakymienė S. Vaikų hemangioendoteliomos atvejai Lietuvoje. *Medicinos teorija ir praktika*. 2008-T. 14 (Nr. 4), p. 356-362.

9. Literatūra

1. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 2:15-23.
2. Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(1):46-9.
3. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:1-4.
4. Manco-Johnson MJ. Advances in the care and treatment of children with hemophilia. *Adv Pediatr*. 2010;57(1):287-94.
5. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):510-6.
6. Konkle BA. The aging patient with hemophilia. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S27-32.
7. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *J Intern Med*. 1997;241(5):395-400.
8. Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 4:97-104.
9. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1228-36.
10. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia*. 2002;8(6):753-60.
11. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*. 2002;8(6):745-52.
12. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
13. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia*. 2002;8 Suppl 2:43-6.
14. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
15. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994;47(2):113-7.
16. Schramm W. Experience with prophylaxis in Germany. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):12-5.

17. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994;236(4):391-9.
18. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 1996;92(4):973-8.
19. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001;112(3):561-5.
20. Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haematol.* 1971;45(2):120-7.
21. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia.* 2001;7(5):446-52.
22. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
23. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):700-10.
24. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-20.
25. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:27-31; discussion
26. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, et al. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia.* 2004;10 Suppl 1:26-33.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-74.
29. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia care in Europe: a survey of 19 countries. *Haemophilia.* 2011;17(1):35-40.
30. Berntorp E, Astermark J, Jurgutis R, Lethagen S, Petersson C. The Malmö-Klaipeda WFH twinning programme: a comparative description of the haemophilia cohorts. *Haemophilia.* 1998;4(2):79-82.
31. Ivaskevicius V, Jurgutis R, Rost S, Muller A, Schmitt C, Wulff K, et al. Lithuanian haemophilia A and B registry comprising phenotypic and genotypic data. *Br J Haematol.* 2001;112(4):1062-70.
32. De Kleijn P, Odent T, Berntorp E, Hilliard P, Pasta G, Srivastava A, et al. Differences between developed and developing countries in paediatric care in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18:94-100.

33. Manco-Johnson MJ, Funk SM. Joint evaluation instruments in haemophilia. In: Rodriguez-Merchan EC, ed. *The haemophilic joints: new perspectives*. 1st ed: Blackwell Publishing; 2003:45-55.
34. Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini P, Babyn PS, Bergstrom BM, Bradley CS, et al. Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 4:88-93.
35. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
36. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980(149):153-9.
37. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-57.
38. Hill FG, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2003;9(2):223-8.
39. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic assessment in haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:65-74; discussion
40. Feldman BM, Babyn P, Doria AS, Heijnen L, Jacobson J, Kilcoyne R, et al. Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada. *Haemophilia*. 2005;11(1):58-63.
41. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:162-9.
42. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-25.
43. Sun J, Hilliard P, Zourukian N, Chen L, Luke KH, Feldman BM, et al. Haemophilia Joint Health Score (HJHS) reliability study in China. *Haemophilia (Abstracts of the XXIXth International Congress of the World Federation of Hemophilia)*. 2010;16 Suppl 4:99.
44. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-30.
45. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
46. Van den Berg HM, Dunn A, Fischer K, Blanchette VS. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:159-68.
47. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B. [Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis]. *Orthopade*. 1999;28(4):341-6.
48. Lundin B, Ljung R, Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia--comparison with clinical data. *Haemophilia*. 2005;11(2):116-22.
49. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18(3):369-74.

50. Den Uijl IE, De Schepper AM, Camerlinck M, Grobbee DE, Fischer K. Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study. *Haemophilia*. 2011;17(6):926-30.
51. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 2:1-23.
52. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD003429.
53. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica*. 2011;96(5):738-43.
54. Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol*. 2006;132(6):671-82.
55. Feldman BM. Implementing musculoskeletal outcome assessments in clinical practice. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:120-4.
56. Lillicrap D. The World Federation of Hemophilia and research. *Haemophilia*. 2012;18:24-7.
57. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18:136-40.
58. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):737-44.
59. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(7):727-34.
60. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol*. 1998;59(4):288-94.
61. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, et al. Haemophilia Care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia*. 2012.
62. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-9.
63. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
64. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012.
65. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379(9824):1447-56.
66. Green P. The 'Royal disease'. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2214-5.
67. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243-52.
68. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:188-95.
69. Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004;104(12):3494-500.
70. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific

- subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
71. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.
 72. Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(5):391-6.
 73. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16(1-2):17-20.
 74. Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(1):79-94.
 75. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:151-6.
 76. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2001;7(3):286-92.
 77. Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 4:3-9.
 78. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia.* 2006;12(3):241-7.
 79. Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. State of care for hemophilia in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2002;4(3):149-57.
 80. Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(1):37-42.
 81. Berntorp E. Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. *Haemophilia.* 1995;1(S1):3-7.
 82. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev.* 2009;23(6):267-74.
 83. Soreff J, Blomback M. Arthropathy in children with severe hemophilia A. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(5):667-73.
 84. Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 4:1-16; quiz 3 p following
 85. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev.* 2004;18(2):101-13.
 86. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 3:S166-70.
 87. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia.* 2005;11(5):438-43.
 88. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(2):196-200.
 89. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997(343):6-11.

90. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 2:4-9.
91. Ljung RC. Aspects of haemophilia prophylaxis in Sweden. *Haemophilia*. 2002;8 Suppl 2:34-7.
92. Srivastava A. Dose and response in haemophilia--optimization of factor replacement therapy. *Br J Haematol*. 2004;127(1):12-25.
93. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, Simpson ML, Kakodkar NC, Cong L, et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):310-8.
94. Arbini AA, Mannucci PM, Bauer KA. Low prevalence of the factor V Leiden mutation among "severe" hemophiliacs with a "milder" bleeding diathesis. *Thromb Haemost*. 1995;74(5):1255-8.
95. van Dijk K, van der Bom JG, Fischer K, de Groot PG, van den Berg HM. Phenotype of severe hemophilia A and plasma levels of risk factors for thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(5):1062-4.
96. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol*. 2007;136(6):777-87.
97. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1895-902.
98. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989;134(5):1087-97.
99. Brinkmann T, Kahnert H, Prohaska W, Nordfang O, Kleesiek K. Synthesis of tissue factor pathway inhibitor in human synovial cells and chondrocytes makes joints the predilected site of bleeding in haemophiliacs. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994;32(4):313-7.
100. Dargaud Y, Simpson H, Chevalier Y, Scoazec JY, Hot A, Guyen O, et al. The potential role of synovial thrombomodulin in the pathophysiology of joint bleeds in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(5):818-23.
101. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol*. 2012;156(1):13-23.
102. Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(328):7-13.
103. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia*. 2000;6 Suppl 1:34-7.
104. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia*. 2007;13(4):387-90.
105. *Hemophilia in Pictures Educator's Guide*: World Federation of Hemophilia; 2008.
106. Roosendaal G, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma J. [Pathology of synovitis and hemophilic arthropathy]. *Orthopade*. 1999;28(4):323-8.
107. Forsyth AL, Rivard GÉ, Valentino LA, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia*. 2012;18:112-9.
108. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C. Blood-induced joint disease: the confluence of dysregulated oncogenes, inflammatory signals, and angiogenic cues. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S50-7.

109. Rodriguez-Merchan EC. Prevention of the Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *Adv Prev Med.* 2012;2012:201271.
110. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children--benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia.* 2009;15 Suppl 1:8-14.
111. Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 6:4-10.
112. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 3:4-9.
113. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia.* 2007;13:10-3.
114. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(3):540-5.
115. Roosendaal G, Jansen NWD, Schutgens R, Lafeber FPJG. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia.* 2008;14:4-10.
116. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol.* 2008;143(5):632-40.
117. Rodriguez-Merchan EC. Cartilage damage in the haemophilic joints: pathophysiology, diagnosis and management. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(3):179-83.
118. Hoots WK. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2006;43(1 Suppl 1):S18-22.
119. Luck JV, Jr., Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(4):234-45.
120. Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia.* 2004;10(3):280-7.
121. Acharya SS. Hemophilic joint disease - current perspective and potential future strategies. *Transfus Apher Sci.* 2008;38(1):49-55.
122. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood.* 2002;100(3):912-6.
123. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood.* 2004;104(7):2060-4.
124. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):1025-32.
125. Monahan PE, Doria AS, Ljung R, JimÉNez-Yuste V. Optimizing joint function: new knowledge and novel tools and treatments. *Haemophilia.* 2012;18:17-26.
126. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia.* 2007;13:4-9.

127. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011;117(8):2484-93.
128. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:1-3.
129. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol*. 1997;24(7):1350-4.
130. Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2005;11(3):227-32.
131. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol*. 2003;30(2):339-44.
132. Burkhardt H, Schwingel M, Menninger H, Macartney HW, Tschesche H. Oxygen radicals as effectors of cartilage destruction. Direct degradative effect on matrix components and indirect action via activation of latent collagenase from polymorphonuclear leukocytes. *Arthritis Rheum*. 1986;29(3):379-87.
133. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jacobs KM, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, et al. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):2024-31.
134. Ravanbod R, Torkaman G, Esteki A. Biotribological and biomechanical changes after experimental haemarthrosis in the rabbit knee. *Haemophilia*. 2011;17(1):124-33.
135. Tan AH, Mitra AK, Chang PC, Tay BK, Nag HL, Sim CS. Assessment of blood-induced cartilage damage in rabbit knees using scanning electron microscopy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004;12(2):199-204.
136. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia*. 2010;16(3):495-501.
137. Abshire T. Unraveling hemophilic arthropathy. *Blood*. 2011;117(8):2302-3.
138. Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol*. 2002;43(5):528-32.
139. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):396-403.
140. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Articular cartilage is more susceptible to blood induced damage at young than at old age. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1740-4.
141. Mannucci PM. Treatment of haemophilia: building on strength in the third millennium. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 3:1-24.
142. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 1996;129(3):424-31.
143. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougts T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr. *Haemophilia*. 2000;6(1):23-32.

144. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-92.
145. Ljung R. Second Workshop of the European Paediatric Network for Haemophilia Management, 17-19 September 1998 in Vitznau/Switzerland. *Haemophilia*. 1999;5(4):286-91.
146. Donadel-Claeysens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12(2):124-7.
147. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):674-81.
148. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003429.
149. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:136-40.
150. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(3):272-8.
151. Antunes SV, Vicari P, Cavalheiro S, Bordin JO. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003;9(5):573-7.
152. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol*. 1993;51(4):247-52.
153. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16(2):256-62.
154. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients--long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 2012;18(1):e18-20.
155. Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:131-5.
156. van Creveld S. Prophylaxis in haemophilia. *Lancet*. 1971;1(7696):450.
157. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2006;96(4):433-40.
158. Ekert H, Ekert NL, Street AM, Rickard KA, McPherson VJ, Toogood IR, et al. Haemophilia A management in Victorian, New South Wales and South Australian haemophilia centres. *Med J Aust*. 1995;162(11):569-71.
159. Kavakli K, Nisli G, Aydinok Y, Oztop S, Cetingul N, Aydogdu S, et al. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997;14(2):151-9.
160. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
161. Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000;6(3):170-6.

162. Tusell JM, Aznar JA, Querol F, Quintana M, Moreno M, Gorina E. Results of an orthopaedic survey in young patients with severe haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2002;8 Suppl 2:38-42.
163. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002;8(1):33-43.
164. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002;8(1):44-50.
165. Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia*. 2003;9(5):555-66.
166. Pollmann H, Richter H, Siegmund B. Comparative effectiveness of plasma-derived and recombinant FVIII concentrates in the on-demand and prophylactic treatment of patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004;10(5):676-8.
167. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):457-67.
168. Lippert B, Berger K, Berntorp E, Giangrande P, van den Berg M, Schramm W, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(7):477-85.
169. Khoriaty R, Taher A, Inati A, Lee C. A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(5):320-3.
170. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14(5):945-51.
171. Daliri AA, Haghparast H, Mamikhani J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(4):584-7.
172. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):83-9.
173. Aledort LM, Bohn RL. Prophylaxis and continuous infusion for hemophilia: can we afford it? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7 Suppl 1:S35-7.
174. Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(2):259-71.
175. Tusell J, Perez-Bianco R. Prophylaxis in developed and in emerging countries. *Haemophilia*. 2002;8(3):183-8.
176. Manco-Johnson MJ. Update on treatment regimens: prophylaxis versus on-demand therapy. *Semin Hematol*. 2003;40(3 Suppl 3):3-9.
177. Shapiro AD. A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:10-7; discussion 8.

178. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia*. 2004;10(2):147-57.
179. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:181-8.
180. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus*. 2008;6 Suppl 2:s4-11.
181. Fischer K, Collins P, Bjorkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2011;17(3):433-8.
182. Swanton MC. Hemophilic arthropathy in dogs. *Lab Invest*. 1959;8:1269-77.
183. Brinkhous KM, Langdell RD, Penick GD, Graham JB, Wagner RH. Newer approaches to the study of hemophilia and hemophilioid states. *J Am Med Assoc*. 1954;154(6):481-6.
184. Ripa T, Scaraggi FA, Ciavarella N. Early treatment of hemophilia with minimal doses of factor VIII or factor IX. *Blood*. 1978;51(4):763.
185. Honig GR, Forman EN, Johnston CA, Seeler RA, Abildgaard CF, Schulman I. Administration of single doses of AHF (factor VIII) concentrates in the treatment of hemophilic hemarthroses. *Pediatrics*. 1969;43(1):26-33.
186. Escobar MA. Treatment on demand--in vivo dose finding studies. *Haemophilia*. 2003;9(4):360-7.
187. Allain JP. Dose requirement for replacement therapy in hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1979;42(3):825-31.
188. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet*. 1980;1(8161):169-71.
189. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Carlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol*. 1983;5(2):157-63.
190. Berntorp E. Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia*. 1998;4(4):425-6.
191. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia*. 2000;6(1):1-10.
192. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*;379(9824):1447-56.
193. Hoffman M, Monroe DM. Wound healing in haemophilia--breaking the vicious cycle. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 3:13-8.
194. Ross-Degnan D, Soumerai SB, Avorn J, Bohn RL, Bright R, Aledort LM. Hemophilia home treatment. Economic analysis and implications for health policy. *Int J Technol Assess Health Care*. 1995;11(2):327-44.
195. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):329-35.
196. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-80.
197. Hilden I, Lauritzen B, Sorensen BB, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the

- interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood*. 2012;119(24):5871-8.
198. Gissel M, Orfeo T, Foley JH, Butenas S. Effect of BAX499 aptamer on tissue factor pathway inhibitor function and thrombin generation in models of hemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(6):948-55.
 199. Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FPJG. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *British Journal of Haematology*. 2008;143(5):632-40.
 200. Hoffman M, Pradhan S, Monroe DM. Celecoxib does not delay cutaneous wound healing in haemophilia B mice. *Haemophilia*. 2009;15(2):615-6.
 201. Jansen NW, Roosendaal G, Lundin B, Heijnen L, Mauser-Bunschoten E, Bijlsma JW, et al. The combination of the biomarkers urinary C-terminal telopeptide of type II collagen, serum cartilage oligomeric matrix protein, and serum chondroitin sulfate 846 reflects cartilage damage in hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):290-8.
 202. Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, Bijlsma JW, Theobald M, Hazewinkel HA, et al. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(4):433-40.
 203. Roosendaal G, van Rinsum AC, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*. 1999;34(2):144-53.
 204. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, et al. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 4:11-9.
 205. Poonnoose P, Keshava S, Gibikote S, Feldman BM. Outcome assessment and limitations. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:125-30.
 206. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:102-7.
 207. Salenius P, Vankka E. The development of the tibiofemoral angle in children. *J Bone Joint Surg Am*. 1975;57(2):259-61.
 208. Heath CH, Staheli LT. Normal limits of knee angle in white children--genu varum and genu valgum. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(2):259-62.
 209. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, et al. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(7):534-9.
 210. De Kleijn P, Heijnen L, Van Meeteren NL. Clinimetric instruments to assess functional health status in patients with haemophilia: a literature review. *Haemophilia*. 2002;8(3):419-27.
 211. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:57-63; discussion -4.
 212. Feldman BF, Funk S, Hillard P, Van Der Net J, Zourikian N, Bergstrom BM, et al. The Haemophilia Joint Health Score (HJHS) international validation study. *Haemophilia (Abstracts of the XXVIIIth International Congress of the World Federation of Hemophilia)*. 2008;14 Suppl 2:83.
 213. Saulyte Trakymiene S, Janovich V, Rageliene L, Jusinskaite V, Gelumbauskiene B, Leveckiene L, et al. Physiotherapy capacity building for

- patients with hemophilia in Lithuania. 8th Baltic Conference of Hematology;12-14 April, 2012. Tallinn, Estonia(Abstract).
214. Statistical Yearbook of Lithuania. 2011.
 215. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia*. 2009;15(6):1281-90.
 216. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia*. 2006;12(1):52-7.
 217. Butler RB, McClure W, Wulff K. Practice patterns in haemophilia A therapy--a survey of treatment centres in the United States. *Haemophilia*. 2003;9(5):549-54.
 218. Ghirardini A, Schinaia N, Chiarotti F, De Biasi R, Rodeghiero F, Binkin N. Epidemiology of hemophilia and of HIV infection in Italy. GICC. Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1297-306.
 219. Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, Wada I, Doi Y, Takano M, et al. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. *Haemophilia*. 2009;15(5):1032-8.
 220. Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia*. 2009;15(1):78-82.
 221. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):923-30.
 222. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdoell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:19-26; discussion
 223. Larsson SA, Nilsson IM, Blomback M. Current status of Swedish hemophiliacs. I. A demographic survey. *Acta Med Scand*. 1982;212(4):195-200.
 224. Koumbarelis E, Rosendaal FR, Gialeraki A, Karafoulidou A, Noteboom WM, Loizou C, et al. Epidemiology of haemophilia in Greece: an overview. *Thromb Haemost*. 1994;72(6):808-13.
 225. Lucia JF, Aznar JA, Abad-Franch L, Escuin RR, Jimenez-Yuste V, Perez R, et al. Prophylaxis therapy in haemophilia A: current situation in Spain. *Haemophilia*. 2011;17(1):75-80.
 226. Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):929-33.
 227. Hazewinkel MH, Hoogerwerf JJ, Hesseling PB, Hartley P, MacLean PE, Peters M, et al. Haemophilia patients aged 0-18 years in the Western Cape. *S Afr Med J*. 2003;93(10):793-6.
 228. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, Jimenez-Yuste V, Perez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-75.
 229. Teixeira L, Ferreira C, Santos BS, Saavedra V. Web-enabled registry of inherited bleeding disorders in Portugal: conditions and perception of the patients. *Haemophilia*. 2012;18(1):56-62.

230. Ludlam CA, Lee RJ, Prescott RJ, Andrews J, Kirke E, Thomas AE, et al. Haemophilia care in central Scotland 1980-94. I. Demographic characteristics, hospital admissions and causes of death. *Haemophilia*. 2000;6(5):494-503.
231. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 6:15-22.
232. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375-82.
233. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost*. 1992;67(6):600-2.
234. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305-15.
235. Ranta S, Verbruggen B, Wikstrom A, Makiperna A. Identical but different: haemophilia B in monozygotic twins with inhibitor in one brother and subsequent successful immune tolerance induction. *Haemophilia*. 2012;18(4):e349-51.
236. West E, Butler J. An applied and qualitative LREC reflects on its practice. *Bull Med Ethics*. 2003(185):13-20.
237. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;16(1):20-32.
238. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*. 2012;18(3):e91-4.
239. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2010. 2010:1-50.
240. Walker I. Survey of the Canadian hemophilia population. *Can J Public Health*. 1991;82(2):127-9.
241. Donnelly J. Patient Outreach Guide for Hemophilia and Other Bleeding Disorders. World Federation of Hemophilia. 2008:6-7.
242. Skinner M, Street A. Global data and haemophilia care trends: commentary. *Haemophilia*. 2010;16(1):18-9.
243. Evatt BL. Demographics of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):489-94.
244. Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, van den Berg M, Chambost H, Claeysens S, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia*. 2000;6(6):619-24.
245. Chambost H, Ljung R. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. *Haemophilia*. 2005;11(2):92-9.
246. Evatt BL. Observations from Global Survey 2001: an emerging database for progress. *Haemophilia*. 2002;8(2):153-6.
247. Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia*. 2010;16(1):33-46.
248. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis*. 1992;22(5):251-8.
249. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-32.

250. Bohn RL, Avorn J, Glynn RJ, Chodnovskiy I, Haschemeyer R, Aledort LM. Prophylactic use of factor VIII: an economic evaluation. *Thromb Haemost.* 1998;79(5):932-7.
251. Chen L, Sun J, Wu R, Luke K, Poon M, Hang M, et al. Joint health status of Chinese hemophilia children: a pilot study using the Hemophilia Joint Health Assessment Scale (HJHS). *Haemophilia (Abstracts of the XXVIIIth International Congress of the World Federation of Hemophilia)*. 2008;14 Suppl 2:79.
252. Engelbert RH, Plantinga M, Van der Net J, Van Genderen FR, Van den Berg MH, Helders PJ, et al. Aerobic capacity in children with hemophilia. *J Pediatr.* 2008;152(6):833-8, 8 e1.
253. Groen WG, Takken T, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Habitual physical activity in Dutch children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(5):e906-12.
254. Christoforidis A, Economou M, Papadopoulou E, Kazantzidou E, Farmaki E, Tzimouli V, et al. Comparative study of dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasonography with the use of biochemical markers of bone turnover in boys with haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(1):e217-22.
255. Bladen M, Main E, Hubert N, Mathias M, Khair K, Liesner R. Can the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) identify differences in joint status in boys with severe haemophilia receiving prophylaxis? *Haemophilia (Abstracts of the XXIXth International Congress of the World Federation of Hemophilia)*. 2010;16 Suppl 4:113.
256. Groen W, van der Net J, Bos K, Abad A, Bergstrom BM, Blanchette VS, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. *Haemophilia.* 2011;17(5):783-90.
257. Saulyte Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Haemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania. *Haemophilia.* 2010;16(3):479-86.
258. Saulyte Trakymiene S, Rageliene L. Optimal treatment for children with haemophilia: a review. *Acta Medica Lituanica.* 2009;16(1):3-10.
259. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(1):119-23.
260. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blomback M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991;13(3):280-7.
261. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol.* 1998;77(4):171-4.
262. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2009;15(6):1210-4.
263. Fischer AC, De Kleijn P. Using the hemophilia joint health score (HJHS) in adult patients: Testing inter-rater reliability. *Abstracts of the XXX International Congress of the World Federation of Hemophilia.* July 8-12, 2012. Paris, France. *Haemophilia.* 2012;18 Suppl 3:1-226.

10. Priedai

1 priedas. Sudarytas šablonas duomenims apie epizodinį gydymą

1 dalis: paciento charakteristikos

1. Pacientų skaičius

2. Pacientų amžius

3. Amžius diagnozės metu ir pirmo kraujavimo į sąnarius amžius

2 dalis: gydymo charakteristikos

4. Epizodinio gydymo pradžia (amžius)

5. Vienkartinė KFK doze (TV/kg) esant kraujavimui

7. Dozavimo dažnis ir gydymo trukmė

8. Metinis KFK sunaudojimas

9. Gydymo namuose galimybė

10. Ankstesnės profilaktikos periodai

3 dalis: klinikinė eiga

11. Kraujavimų skaičius per metus

12. Kraujavimų į sąnarius skaičius per metus

13. Sąnarių būklės įvertinimas (fizinis ir radiologinis)

2 priedas. – Hemofilijos pažeistų sąnarių pirminių duomenų vertinimo lapai, 2.0 versija.

Assessment # :

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.0

Subject ID #: _____

Date of Evaluation: _____
yyyy / mm / dd

DURATION OF SWELLING	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Note number of months Please Tick one <input type="checkbox"/> Patient Report <input type="checkbox"/> Parent Report <input type="checkbox"/> Reported from chart	_____ mths	_____ mths	_____ mths	_____ mths	_____ mths	_____ mths
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = No swelling or < 6 months 1 = ≥ 6 months						
SWELLING	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
None, Puffy, Spongy, Tense (N,P,S,T) Landmarks: Visible(V); Partially Visible(PV); Not Visible(NV) Palpable(P); Not Palpable(NP)	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = No swelling 1 = Mild - appears, feels slightly swollen; landmarks visible 2 = Moderate - looks swollen, feels spongy; some landmarks partly obscured 3 = Severe - looks very swollen; is tense; bony landmarks fully obscured						
Comments: Please provide any comments in the space provided (If necessary may note circumference in cm)						

2008-06-26

Page 1

Assessment #:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.0

Subject ID #: _____

Date of Evaluation: _____
yyyy / mm / dd

MUSCLE ATROPHY	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = None - no atrophy 1 = Mild - muscle has slightly less contour, or mild flattening of muscle belly is noted 2 = Severe - moderate/severe muscle wasting and depression or flattening of the muscle belly is noted						
Comments: Please note decreased contour, muscle flattening, marked wasting.						
CREPITUS ON MOTION	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Note: audible (A) & mild (M) palpable (P) severe (S) If none apply: none (N)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = No crepitus 1 = Mild - slightly audible and/or palpable 2 = Severe - moderately or very pronounced audible and/or palpable grinding and crunching						

2008-06-26

Page 2

2 priedo tęsinys

Assessment #:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.0

Subject ID #: _____

Date of Evaluation: _____
yyyy / mm / dd

FLEXION LOSS	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Note Range of Motion (ankle record from 90° starting point)	Flex:	Flex:	Flex:	Flex:	PF:	PF:
Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :
1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>
2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>
Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:
1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>
2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0 = No loss 1 = Loss of 5° - 10°		2 = Loss of 11° - 20° 3 = Loss of > 20°			
EXTENSION LOSS	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Note Range of Motion Hyperextension: record as "plus" ____ degrees	Ext:	Ext:	Ext:	Ext:	DF:	DF:
loss of extension as "minus" ____ degrees	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :	Please checkmark one Compared to :
(ankle record from 90° starting point)	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>	1) Normal Contralateral Side <input type="checkbox"/>
	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>	2) Pediatric Norms <input type="checkbox"/>
Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:	Measured in:
1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>	1) Supine <input type="checkbox"/>
2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>	2) Sitting <input type="checkbox"/>
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0 = No loss 1 = Loss of 5° - 10°		2 = Loss of 11° - 20° 3 = Loss of > 20°			

2008-06-26

Page 3

Assessment #:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.0

Subject ID #: _____

Date of Evaluation: _____
yyyy / mm / dd

JOINT PAIN	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Passive mov't with gentle overpressure	Comments:	Comments:	Comments:	Comments:	Comments:	Comments:
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0 = No pain either on palpation, through range or with gentle overpressure 1 = Verbal report of pain either on palpation, through range or with gentle overpressure 2 = Pain leading to observed grimace, withdrawal, or resistance					
STRENGTH	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Using the Daniels & Worthingham's scale. Within available ROM, note grade	Flexion Extension	Flexion Extension	Flexion Extension	Flexion Extension	# of heel raises____ DF PF	# of heel raises____ DF PF
Score	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5) 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4) 2 = Holds test position against gravity with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3) 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-) 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0) NE = Non-evaluable					Heel Raises: 0 = ≥ 20 1 = 10 to 19 2 = 1 to 9 3 = partial height 4 = No mov't

2008-06-26

Page 4

2 priedo tęsinys

Assessment #:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.0

Subject ID #: _____

Date of Evaluation: _____
yyyy / mm / dd

GAIT (Skills)	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Walking				
Stairs				
Running				
Hopping on 1 leg				
* Individual joints to be observed but not scored*				
<small>Note: N (normal), L (limp), TW (toe walking), WSF (walking on side of foot), US (uneven strides), NPO (no push off), AWS (abnormal weight shift), FTO (foot turned out)</small>				
0 = All skills are within normal limits 1 = One skill is not within normal limits 2 = Two skills are not within normal limits 3 = Three skills are not within normal limits 4 = No skills are within normal limits				
			Global Score <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	

*** Axial alignment to be observed and not scored***

AXIAL ALIGNMENT	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
To be measured in weight-bearing position	_____ degrees	_____ degrees	_____ degrees	_____ degrees
Please indicate the measured angle in the space provided	Please tick one: <input type="checkbox"/> valgus or <input type="checkbox"/> varus	Please tick one: <input type="checkbox"/> valgus or <input type="checkbox"/> varus	Please tick one: <input type="checkbox"/> valgus or <input type="checkbox"/> varus	Please tick one: <input type="checkbox"/> valgus or <input type="checkbox"/> varus

2008-06-26

Page 5

3 priedas – Hemofilijos pažeistų sąnarių vertinimo lapas 2.0 versija. Bendras balų skaičius.

Subject ID # : _____

Name of Physiotherapist: _____

Assessment # : _____

Date: _____

Time: _____

yyyy / mm / dd

Hemophilia Joint Health Score 2.0

	LE	RE	LK	RK	LA	RA
Duration (swelling)						
Swelling						
Muscle Atrophy						
Crepitus on motion						
Flexion Loss						
Extension Loss						
Joint Pain						
Strength						
Joint Total						

Global Gait Score

Total Score (Sum of joint totals + global gait score)

Duration

- 0 = No swelling or < 6 months
- 1 = ≥ 6 months

Joint Pain

- 0 = No pain
- 1 = Verbal report of pain
- 2 = Pain leading to observed grimace, withdrawal, or resistance

Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

- Within available ROM
- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
- 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
- 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
- 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
- 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)
- NE = Non-evaluable

Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Flexion Loss

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Global Gait

- 0 = All skills are within normal limits
- 1 = One skill is not within normal limits
- 2 = Two skills are not within normal limits
- 3 = Three skills are not within normal limits
- 4 = No skills are within normal limits (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

Extension loss

(from hyperextension)

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

2008-06-26

Curriculum vitae

Asmeniniai duomenys: Sonata Šauilytė Trakymienė, gimusi 1973-10-23.

El. paštas: sonata.trakymiene@vuvl.lt; sonatrak@gmail.com

Išsilavinimas ir profesinė kvalifikacija

Istaigos pavadinimas ir vieta	Kvalifikacija, (laipsnis), metai	Sritis
Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas	1992–1998, gydytojo kvalifikacija	Medicinos studijų programa
Vilniaus Universitetinė Antakalnio ligoninė	1998–1999	Pirminė medicinos gydytojo rezidentūra
Respublikinė Vilniaus universitetinė vaikų ligoninė	1999–2002	Antrinė bendrosios pediatrijos rezidentūra
Respublikinė Vilniaus universitetinė vaikų ligoninė	2002–2003	Tretinė vaikų onkohematologijos rezidentūra
Vilniaus universitetas	2006–2012	Doktorantūros studijos
Zalzburgo seminarai	2005-09-11–2005-09-17	Vaikų hematologija/onkologija
Europos onkologijos mokykla (angl. santr. <i>ESO</i>), Stokholmas	2006-09-07–2006-09-09	Paliatyvi vėžio slauga
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Riga	2006-01-27–2006-01-29	Vaikų leukemijos, limfomos, histiocitozės
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Riga	2006-01-27–2006-01-29	Vaikų leukemijos, limfomos, histiocitozės
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Kopenhaga	2006-03-10–2006-03-12	Vaikų leukemijos, limfomos, histiocitozės
Europos onkologijos mokykla (angl. santr. <i>ESO</i>), Orta S. Giulio	2006-10-14–2006-10-18	Vaikų onkologija
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Umea	2006-11-24–2006-11-26	Vaikų galvos ir nugaros smegenų navikai
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Oslas	2007-03-16–2007-03-18	Vaikų solidiniai navikai
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Palanga	2007-04-13–2007-04-15	Nepiktybinė hematologija
Stažuotė Graco universiteto ligoninės (<i>University Hospital Graz</i>) vaikų hematologijos/onkologijos sk., Austrija	2007-07-23–2007-08-17	Vaikų hematologija/onkologija
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Turku	2007-10-04–2007-10-05	Paveldėjimas, palaikomoji terapija ir atokieji vaikų piktybinių ligų poveikiai
<i>Nopho</i> (Šiaurės šalių vaikų hematologų/onkologų draugija) mokomieji kursai, Malmė	2008-04-11–2008-04-13	Nepiktybinė hematologija ir morfologija
Hemofilijos akademija, Edinburgas	2008-11-03–2008-11-06	Hemofilija ir kiti krešėjimo defektai

Įstaigos pavadinimas ir vieta	Kvalifikacija, (laipsnis), metai	Sritis
Stażuotė Toronto <i>Hospital for Sick Children</i> hematologijos/onkologijos skyriuje, Kanada	2009-08-10– 2009-09-04	Hemostazė, trombozės, hemofilijos priežiūra
Stażuotė Aarhus Skejby universiteto ligoninės hemofilijos ir trombozių centre, Danija (Metų stipendija <i>Access to Insight</i>)	2010-01-01– 2010-12-31	Hemostazė, trombozės
Tarptautiniai hemofilijos kursai, Malmė	2010-10-18– 2010-10-22	Hemofilija
Tarptautiniai von Willebrand ligos kursai, Malmė	2011-04-06– 2011-04-08	von Willebrand liga
Ankstyvosios profilaktikos kursai, Bremenas	2011-04-14– 2011-04-15	Hemofilijos profilaktika
Tarptautiniai hemofilijos kursai pažengusiems, I dalis, Malmė	2011-10-11– 2011-10-14	Hemofilija
Tarptautiniai hemofilijos kursai pažengusiems, II dalis, Malmė	2012-04-12– 2012-04-13	Hemofilija
Stażuotė Milano <i>Angelo Bianchi Bonomi</i> hemofilijos ir trombozių centre, Angelo Bianchi Bonomi, Italija	2012-10-01– 2012-10-12	Hemofilija ir kitos paveldimos kraujo krešėjimo ligos
Tarptautiniai kursai “ <i>Proper medical understanding – course on medical writing, statistics and data interpretation</i> ”, Praha	2013-01-30– 2013-02-02	Mokslinės publikacijos

Profesinis patyrimas

Pareigos	Darbovietės pavadinimas ir vieta	Datos
Gydytoja vaikų hematologė	Antakalnio poliklinika, vaikų konsultacinė poliklinika	2004–2006 m.
Gydytoja vaikų hematologė	Vaikų ligoninė Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas	Nuo 2006-02-23 iki šiol

Darbovietės adresas:

Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas,
Vaikų onkohematologijos centras
Santariškių g. 7, 08406 Vilnius
Tel.: (8 5) 272 0412 arba (8 5) 272 0424

Padėka

Norėčiau nuoširdžiai padėkoti visiems, kurie padėjo man parašyti šią disertaciją:

Doc. dr. Linai Ragelienei, kuri vadovavo man klinikiniame darbe tyrinėjant krešėjimo sutrikimus, jos neįkainojamus patarimus ir padaršimus.

Prof. habil. Dr. Vytautui Usoniui, mano buvusiam moksliniam vadovui, už pamokas ir vertingą kritiką.

Nuoširdžią padėką taip pat reiškiu Jørgenui Ingerslevui, savo mokytojui ir vadovui, kuris atvėrė duris į nuostabų krešėjimų sutrikimų pasaulį, už jo man suteiktą nepamirštamą įkvėpimą ir neeilines žinias; už tai, kad jis meistriškai, aiškiai ir su neišsenkama energija vadovavo darbui. Jo unikalus, išskirtinis požiūris ir padaršimas buvo lemiamas mano moksliniam ir asmeniniam augimui.

Dėkoju visiems savo kolegoms iš Vaikų onkohematologijos centro už jų palaikymą, rūpestį ir supratimą rašant šią disertaciją.

Esu taip pat dėkinga iš kitų gydymo įstaigų visiems kolegoms, kurie siuntė savo pacientus.

Visiems mokslininkams ir gydytojams už nuoširdų ir vaisingą bendradarbiavimą.

Taip pat noriu nuoširdžiai padėkoti Hemofilija sergančių žmonių asociacijai ir visiems pacientams už entuziastingą pagalbą ir dalyvavimą mano vykdomame tyrime.

Visiems draugams už visokeriopą palaikymą, pagalbą ir neblėstantį jūmorą jausmą.

Lietuvių kalbos redaktorei p. Birutei Kucinienei už labai intensyvų darbą rengiant disertaciją lietuvių kalba.

Dėkoju ir savo šeimai už jų neišmatuojamą meilę.