



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų institutas

Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra

Austėja Stonytė, VI kursas, XV grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Hemofilija sergančių asmenų gyvenimo kokybė ir jai įtaką darantys veiksniai

Quality of Life of People with Haemophilia and Factors Affecting It

Darbo vadovas

doc. dr. Tomas Aukštikalnis

Katedros vadovas

doc. dr. Tomas Aukštikalnis

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas

austeja.stonyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. ĮVADAS.....	6
3. LITERATŪROS APŽVALGA	9
3.1. ETIOLOGIJA	9
3.2. EPIDEMIOLOGIJA	10
3.3. FIZIOLOGIJA IR PATOFIZIOLOGIJA	11
3.3.1. PIRMINĖ HEMOSTAZĖ	11
3.3.2. ANTRINĖ HEMOSTAZĖ	12
3.4. SIMPTOMAI IR KOMPLIKACIJOS	14
3.4.1. HEMARTROZĖS IR HEMOFILINĖ ARTROPATIJA	14
3.4.2. INTRASMEGENINĖ HEMORAGIJA	16
3.4.3. SKAUSMAS	16
3.5. REABILITACIJA IR KINEZITERAPIJA	17
4. DARBO METODIKA	17
5. REZULTATAI	21
6. DISKUSIJA	33
7. IŠVADOS	35
8. REKOMENDACIJOS	35
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS	35

1. SANTRAUKA

Darbo tikslas. Įvertinti hemofilijos poveikį ja sergančių asmenų gyvenimo kokybei ir nustatyti jai įtaką darančius veiksniai.

Uždaviniai:

1. Išanalizuoti literatūroje aprašomus fizinius, socialinius ir psichologinius veiksniai, darančius įtaką hemofilija sergančių asmenų gyvenimo kokybei.
2. Įvertinti literatūroje aprašomų profilaktinių intervencijų poveikį kraujavimo į sąnarius dažniui, sąnarių būklei ir gyvenimo kokybei.
3. Palyginti hemofilijos komplikacijų poveikį gyvenimo kokybei vaikų ir suaugusiųjų grupėse, atsižvelgiant į amžiaus skirtumus.

Metodai. 2024 – 2026 m. buvo atlikta mokslinių straipsnių paieška PubMed, Google Scholar ir Mendeley duomenų bazėse. Atlikus atranką ir kokybės vertinimą, pasirinkta 14 straipsnių analizei.

Rezultatai. Hemofilija yra susijusi su prastesne sergančiųjų gyvenimo kokybe. Analizuoti tyrimai parodė, kad, sergant hemofilija, svarbūs fiziniai, psichologiniai ir socialiniai veiksniai. Esant blogesnei sąnarių būklei, progresuojant hemofilinei artropatijai, prastėja kasdienis funkcionalumas ir gyvenimo kokybė. Taip pat gyvenimo kokybė vertinama blogiau dėl kraujavimo į sąnarius, skausmo, įprastų kasdienių ir fizinių veiklų ribojimo bei esant vyresniam amžiui. Reguliari profilaktika prisideda prie geresnės gyvenimo kokybės. Pacientai jaučia depresijos simptomų, nerimą bei yra paveiktas jų socialinis gyvenimas – reikalingas darbo, mokymosi įstaigos pritaikymas, kyla socialinių santykių sunkumų.

Išvados:

1. Gyvenimo kokybei įtaką daro fiziniai veiksniai: kraujavimas į sąnarius, progresuojantys sąnarių pažeidimai, skausmas. Kasdienių veiklų ribojimai, sumažėjęs funkcionalumas susijęs ir su socialiniu funkcionavimu. Socialiniai veiksniai kaip darbo, mokymosi įstaigos pritaikymas, nedarbas, socialiniai santykiai, parama iš artimųjų ir specialistų daro įtaką gyvenimo kokybei sergant hemofilija. Taip pat svarbūs psichologiniai veiksniai: paties paciento ligos suvokimas, nerimas, emocinė būklė – stresas, depresija.
2. Profilaktinė terapija yra susijusi su retesniu kraujavimu į sąnarius, geresne sąnarių būkle ir geresne gyvenimo kokybe.

3. Amžius yra susijęs su gyvenimo kokybe: vaikų grupėje ji vertinama geriau negu suaugusiųjų grupėje.

Reikšminiai žodžiai. Hemofilija, gyvenimo kokybė, HJHS, HEAD-US.

SUMMARY

Aim. To assess the impact of hemophilia on the quality of life of people with hemophilia and to identify the factors influencing it.

Objectives:

1. To analyse literature about the physical, social and psychological factors that influence the quality of life of people with hemophilia.
2. To assess the impact of prophylactic interventions described in the literature on the frequency of joint bleeding, joint condition and quality of life.
3. To compare the impact of hemophilia complications on quality of life in children and adults, based on age groups.

Methods. The literature search was performed from October 2024 to March 2026 in PubMed, Google Scholar and Mendeley databases. After screening and quality assessment, 14 articles were selected for analysis.

Results. Hemophilia is associated with a lower quality of life. Studies have shown that hemophilia involves physical, psychological and social factors. Progressive joint deterioration associated with hemophilic arthropathy leads to a decline in daily functioning and overall quality of life. Lower quality of life is also associated with bleeding into joints, pain, limitations in normal daily and physical activities, and increasing age. Regular prophylaxis impacts higher quality of life. Patients experience symptoms of depression and anxiety, as well as limitations in their social lives – the need to adapt the workplace and educational institution, also they experience difficulties in social relationships.

Conclusions:

1. Quality of life is influenced by physical factors: joint haemorrhage, progressive joint damage, and pain. Limitations in daily activities and reduced functionality are also linked to social

functioning. Social factors such as workplace and educational institution adaptation, unemployment, social relationships and support from family and specialists influence quality of life in hemophilia. Psychological factors are also important: the patient's own perception of the disease, anxiety and emotional state: stress and depression.

2. Prophylactic interventions described in the literature are associated with less frequent joint bleeding, better joint condition, and a higher quality of life.
3. Age is associated with quality of life, which is rated higher among children than among adults.

Keywords. Hemophilia, quality of life, HJHS, HEAD-US.

SANTRUMPOS

FVIII – VIII krešėjimo faktorius

FIX – IX krešėjimo faktorius

HA – hemofilija A

HB – hemofilija B

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

HEAD-US – ankstyvos hemofilinės artropatijos nustatymas ultragarsu (angl. *the Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*)

VAS – vizualinė analogų skalė (angl. *Visual analogue scale*)

EQ-5D; EQ-5D-5L; EQ-5D-Y – 5 dimensijų sveikatos būklės klausimynas; 5 lygmenų; vaikams (angl. *EuroQol 5-Dimension; 5-Level version; Youth version*)

Haemo-QoL – gyvenimo kokybės klausimynas hemofilijos pacientams (angl. *Haemophilia Quality of Life*)

HRQoL – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health-Related Quality of Life*)

36-SF – 36 klausimų trumpasis sveikatos būklės klausimynas (angl. *36-Item Short Form Health Survey*)

2. ĮVADAS

Pasaulio hemofilijos federacijos (*World Federation of Hemophilia*; WFH) 2024 m. duomenimis, gautais iš 135 valstybių, pasaulyje yra virš 270 tūkstančių nustatytų hemofilijos atvejų. Numanoma, kad šia liga serga beveik 800 tūkstančių asmenų (1).

Kadangi hemofilija yra lėtinė liga, pacientams reikalinga pastovi priežiūra. Šios ligos gydymas – ilgalaikis. Pacientas dažnai patiria skausmą, jaučiasi suvaržytas fizinių veiklų atžvilgiu, tenka pakelti varginantį gydymą ir pritaikyti savo gyvenimo būdą, apriboti kasdienes veiklas bei fizinį aktyvumą. Visa tai daro neigiamą įtaką ne tik jo fizinei būklei bet ir bendrai savijautai, kuri kasdieniame gyvenime yra taip pat svarbus sveikatos rodiklis.

Hemofilija – paveldimas, retas su X chromosoma susijęs hemoraginis sutrikimas, kurį sukelia faktoriaus VIII ar IX trūkumas (2). Trūkstant VIII faktoriaus (FVIII), sergama hemofilija A, IX faktoriaus (FIX) – hemofilija B. Dažniau populiacijoje sergama A tipo hemofilija, kuri sudaro apie 80 procentų visų šios ligos atvejų (1).

Šių dviejų tipų hemofilijos klinikinė išraiška reikšmingai nesiskiria (3,4). Pagal ligos sunkumą hemofilija klasifikuojama įvertinant likutinį endogeninį VIII ar IX faktoriaus aktyvumą (lentelė nr. 1). < 0,01 TV/ml (< 1 proc.) FVIII arba FIX – sunki hemofilijos forma; 0,01 – 0,05 TV/ml (1 – 5 proc.) vidutinio sunkumo; > 0,05 – 0,4 TV/ml (> 5 – 40 proc.) – lengva (5,6).

Lentelė nr. 1. Hemofilijos sunkumo klasifikacija (7).

Sunkumo klasifikacija	Krešėjimo faktoriaus aktyvumas, TV/ml	Krešėjimo faktoriaus aktyvumas, proc.	Kraujavimo išraiška	Kraujavimo dažnumas
Sunki	< 0,01 TV/ml	< 1 proc.	Spontaninis kraujavimas, kraujavimas į sąnarius.	Kiekvieną savaitę
Vidutinė	0,01 – 0,05 TV/ml	1 – 5 proc.	Kraujavimas dėl nedidelio susižeidimo, galimas kraujavimas į sąnarius.	Kas mėnesį

Lentelė nr. 1. Tęsinys. Hemofilijos sunkumo klasifikacija (7)

Lengva	> 0,05 – 0,4 TV/ml	> 5 – 40 proc.	Kraujavimas dėl didelės traumos ar chirurginės intervencijos, retas kraujavimas į sąnarius.	Galimai niekada
--------	-----------------------	----------------	---	-----------------

(TV/ml – tarptautinių vienetų mililitre; HA – hemofilija A; HB – hemofilija B)

Dėl krešėjimo faktoriaus trūkumo sergant hemofilija yra sutrikusi kraujo koaguliacija. To pasekmė – pasikartojantis ir trauminis kraujavimas į sąnarius bei raumenis (hemartrozės) (8,9). Hemartrozės yra tipiškiausias hemofilijos pasireiškimas (10). Kraujavimas į sąnarius paveikia maždaug 90 proc. sunkia hemofilija sergančių pacientų. Kartojantis kraujavimui į sąnarį, vyksta jo pažaida ir vystosi progresuojanti hemofilinė artropatija. Šis sutrikimas yra pagrindinė hemofilija sergančių pacientų liguistumo priežastis (11,12), prastinanti sergančiojo gyvenimo kokybę (13). Pacientai jaučia sąnario (-ių) skausmą, sustingimą ir tinimą. Išsivysčiusios artropatijos pažeidimai yra negrįžtami (14,15).

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad šios ligos poveikis sergančiajam yra ne tik fizinis, biologinis. Žmonių, sergančių hemofilija, gyvenimo kokybę lemia ir socialinis bei psichologinis dėmuo (16). 1977 m., jau beveik prieš pusšimtį metų, George Libman Engel pristatė biopsichosocialinį modelį (17). Juo teigiama, kad paciento klinikinė būklė turi būti vertinama įvairiapusiškai. Žvelgiant į šio sveikatos modelio principus, vertinami įvairūs persipinantys veiksniai: biologiniai, socialiniai ir psichologiniai. Biopsichosocialinis sveikatos modelio dedamosios dalys – biologinė, socialinė ir psichologinė – padeda įvertinti, kaip hemofilija paveikia sergančiųjų gyvenimo kokybę.

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) 1993 m. apibrėžė gyvenimo kokybę kaip asmens suvokimą apie savo padėtį gyvenime, atsižvelgiant į kultūros ir vertybių sistemos, kurioje jis gyvena, kontekstą ir į jo tikslus, lūkesčius, standartus ir poreikius (18). Su sveikata susijusi (arba sveikatos nulemta) gyvenimo kokybė (*Health-Related Quality of Life*; HRQOL) medicinoje yra laikoma viena svarbiausių priemonių įvertinti sveikatos baigtis (19).

Šiame darbe apžvelgiami literatūros šaltiniai, kurie pristato hemofiliją, ir, padarius aprašytų tyrimų analizę, pateikiama, kokie veiksniai daro įtaką sergančiųjų hemofilija gyvenimo kokybei. Taip pat nustatomi rodikliai, tinkami įvertinti pacientų gyvenimo kokybę bei būdai, priemonės, efektyvūs jai pagerinti.

Dažniausiai aptariami publikacijose – fiziniai sutrikimai, prastinantys žmonių, sergančių hemofilija, gyvenimo kokybę. Medicininė rehabilitacija yra vienas iš pagrindinių būdų, leidžiančių prisidėti prie didesnės pacientų, turinčių hemofiliją, gerovės. Scaturro ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad rehabilitacija turi teigiamą poveikį skausmo kontrolės, funkcinio pajėgumo ir negalios pagerėjimo atžvilgiu (20). Pasak Atay ir kt. tyrimo, pagerėjo fizinis aktyvumas, dalyvumas, funkcinis lygis ir sąnarių sveikata (21).

Taip pat literatūroje rašoma ir apie psichologinį bei socialinį dėmenis. 1990 metais dr. Paula Barrett išplėtojo FRIENDS programą, kuri apima socialinių bei emocinių įgūdžių ugdymą. Pasaulio sveikatos organizacija palankiai įvertino FRIENDS. Keshavarz ir kt. atlikto tyrimo metu nustatyta, kad FRIENDS programa pagerino hemofilija sergančių paauglių atsparumą ir gyvenimo kokybę, susijusią su sveikata (22). Taip galima padėti sumažinti hemofilija sergančių pacientų nerimą, stresą, įtampą bei padėti priimti ligą, sukūrus emocinę ir psichologinę ramybę, padėti atlikti jiems kasdienes veiklas. Kartu tokie rezultatai demonstruoja psichologinės intervencijos kaip gydymo dalies poreikį. Psichologinės problemos yra ir pagrindinė paauglių socialinės žalos ir gyvenimo kokybės pablogėjimo priežastis.

Hemofilijos atveju yra taikomi šie medicininės rehabilitacijos metodai: kineziterapija, ergoterapija, fizioterapija, psichologinė ir socialinė pagalba, gydomasis masažas, gydymas vaistais ir dieta, ortopedinių ir techninės pagalbos priemonių parinkimas ir pritaikymas, paciento ir (ar) jo artimųjų mokymas (23). Medicininės rehabilitacijos siekiai yra šie:

1. Atkurti sutrikusias biopsichosocialines funkcijas.
2. Jei organizmo pakitimai negrįžtami – jas kompensuoti.
3. Palaikyti biopsichosocialinį funkcinį pajėgumą tokį, koks buvo pasiektas.

Pagal Chen ir kt. atliktą analizę, hemofilijos A gydymas vienam pacientui vidutiniškai atsieina 214 tūkst. – 870 tūkst. JAV dolerių per metus. Kainos svyravimas labiausiai priklauso nuo profilaktinio gydymo, naudojant krešėjimo faktoriaus VIII koncentratų, apeinančio veikimo faktorių koncentratų ir emicizumabo vartojimo (24).

AKTUALUMAS

Įgimta hemofilija pasireiškia nuo gyvenimo pradžios. Vaikai, sergantys sunkia hemofilija, patiria pasikartojančius kraujavimus į raumenis ir sąnarius, dėl kurių daliai gali išsivystyti reikšminga artropatija (25). Lėtinis skausmas ir sumažėjęs judrumas gali turėti įtakos hemofilija sergančių pacientų socialinei veiklai – nuo retkarčiais praleidžiamų socialinių užsiėmimų, renginių iki visiškai atsiskyrimo nuo veiklų ir bendraamžių. Hemofilija – reta, tačiau sunki ir neišgydoma liga, dėl kurios žmogus tampa neįgalus. Pacientų gyvenimo kokybė prastėja dėl simptomų ir komplikacijų, kurias sukelia hemofilija. Todėl svarbu taikyti prevencijos ir gydymo priemones, kurios yra tinkamos sukontroliuoti ligą ir užtikrinti pacientų, sergančių hemofilija, geresnę gyvenimo kokybę.

Tyrimo objektas: žmonių, sergančių hemofilija, gyvenimo kokybė, įvertinta naudojantis klinikiniais instrumentais.

Tyrimo subjektas: vaikai ir suaugusieji, sergantys įgimta hemofilija.

Darbo tikslas: įvertinti hemofilijos įtaką sergančiųjų gyvenimo kokybei ir identifikuoti biopsichosocialinius veiksnius, lemiančius jos pokyčius.

Uždaviniai:

4. Išanalizuoti literatūroje aprašomus fizinius, socialinius ir psichologinius veiksnius, darančius įtaką hemofilija sergančių asmenų gyvenimo kokybei.
5. Įvertinti literatūroje aprašomų profilaktinių intervencijų poveikį kraujavimo į sąnarius dažniui, sąnarių būklei ir gyvenimo kokybei.
6. Palyginti hemofilijos komplikacijų poveikį gyvenimo kokybei vaikų ir suaugusiųjų grupėse, atsižvelgiant į amžiaus skirtumus.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. ETIOLOGIJA

Dažniausiai šis sutrikimas paveldimas per X chromosomą, kurioje lokalizuotas mutavęs FVIII ar FIX krešėjimo faktoriaus genas. Įprastu atveju, hemofilija serga vyrai, paveldėję motinos X chromosomą su pakitusiu krešėjimo faktoriaus FVIII (hemofilijos A atveju) ar FIX (hemofilijos B atveju) genu. Hemofilija sergančių moterų atvejai pasitaiko retai (FVIII arba FIX < 40 TV/dL). Tačiau,

jei moteris serga, jų abi XX chromosomos turi būti pažeistos arba viena pažeista, o kita neaktyvi. Moteris vadinama hemofilijos nešioja, tačiau neserga, jei jos viena X chromosoma yra pažeista. Svarbu paminėti, kad apie 30 proc. visų hemofilijos atvejų atsiranda dėl spontaninių (*de novo*) mutacijų, kai giminės istorijoje nebūta hemofilijos atvejų. Šiuo būdu mutacija įvyksta naujai ir nėra paveldima per X chromosomą (6,26,27).

3.2. EPIDEMIOLOGIJA

Hemofilijos tipų dažnis populiacijoje pasireiškia nevienodai: hemofilija A sergama dažniau negu hemofilija B. Pirmoji sudaro 80 – 85 proc., antroji 15 – 20 proc. visų hemofilijos atvejų (28,29). 2019 m. įvertinus epidemiologinius duomenis iš nacionalinių pacientų registrų, buvo įvertintas bendras bei sunkios abiejų tipų formos hemofilijos paplitimas. Hemofilija A pasireiškia 17,1 iš 100 000 vyriškosios lyties atstovų, o hemofilija B – 3,8/100 000 vyrų (lentelė nr. 2). Sunkios formos A tipo hemofilija serga 6,0/100 000, hemofilija B serga 3,8/100 000 pacientų vyrų (lentelė nr. 3) (1).

Lentelė nr. 2. Hemofilijos A ir B dažnis (visų sunkumo lygių bendrai).

	Hemofilija A (bendrai)	Hemofilija B (bendrai)
Dažnis/100 000 vyrų	17,1	3,8

Lentelė nr. 3. Sunkios hemofilijos A ir B dažnis.

	Hemofilija A (sunki)	Hemofilija B (sunki)
Dažnis/100 000 vyrų	6,0	1,1

Tikėtina, kad sergančiųjų hemofilija pasaulyje yra 850 000. Iš jų apie 289 000 pacientų serga sunkia hemofilijos A ir B forma. Šie skaičiai nustatyti remiantis atliktais skaičiavimais ir dabartiniu pasaulio gyventojų skaičiumi: 8 mlrd., iš kurių 4 mlrd. vyrų (1).

Remiantis Pasaulinės hemofilijos federacijos duomenimis, surinkus informaciją iš 135 pasaulio šalių, 2024 m. identifikuotų hemofilijos atvejų buvo 271 918 (1). Iš jų 224 353 sirgo hemofilija A (82,51 proc. visų sergančių hemofilija asmenų) ir 45 600 asmenys – hemofilija B (16,77 proc. visų identifikuotų atvejų). 1 965 sergančiųjų (0,72 proc. visų nustatytų atvejų) hemofilijos tipas buvo nežinomas.

Pagal B tipo hemofilijos sergamumo duomenis, gautus iš 131 valstybės, pasiskirstymas pagal lytį panašus. Nustatyta 40 614 sergančių vyrų atvejų (89 proc.). Moterys – 2554 (6 proc.). Likusių 2 432 (5 proc.) asmenų, turinčių hemofiliją, lytis – nežinoma.

Lietuvoje 2024 m. duomenimis iš 2 888 055 gyventojų buvo 212 identifikuotų hemofilijos atvejų.

Atlikus stebėjimo tyrimą Nyderlandų populiacijoje, nustatyta, kad sergant hemofilija tikėtina vidutinė gyvenimo trukmė – 77 metai, o tai yra 6 metais mažiau negu vidutinė gyvenimo trukmė bendroje šios valstybės gyventojų populiacijoje – 83 m. (30).

3.3. FIZIOLOGIJA IR PATOFIZIOLOGIJA

3.3.1. PIRMINĖ HEMOSTAZĖ

Kraujagyslės yra išklotos endotelio ląstelėmis, kurios praleidžia dujas ir tirpias maisto medžiagas į ekstraląstelinę ertmę, o intersticinius audinius atskiria nuo kraujo (31). Pažeidus kraujagyslės sienelę, aktyvuojamas hemostazės procesas, kurio tikslas užkirsti kelią kraujavimui iš pažeistos kraujagyslės ir jį stabdyti (32,33). Hemostazė – tai procesas, kurio metu stabdomas kraujavimas iš kraujagyslės ir kraujas sulaikomas pažeistose kraujagyslių sienelėse. Šis procesas susidaro iš tarpusavyje susijusių etapų (34).

Lentelė nr. 4. Hemostazės tipai (33).

Hemostazės tipas	Mechanizmas
Pirminė hemostazė	Vazokonstrikcija. Trombocitų kamščio susidarymas trombocitų adhezijos ir agregacijos metu.
Antrinė hemostazė	Krešėjimo kaskados aktyvacija. Fibrino nusėdimas ir stabilizavimas.

Pažeidus ar sužalojus kraujagyslę, prasideda pirminė hemostazė (lentelė nr. 4). Pirmiausia įvyksta vazospazmas, kuris sukelia vazokonstrikciją. Ši galiausiai sustabdo kraujo tėkmę. Lokalizuota reakcija prasideda per 30 minučių: atidengtos kolageno skaidulos išskiria ATP ir kitus uždegimo mediatorius, kurie pritraukia makrofagus. Ekstraląstelinis matriksas tampa labai trombogeniškas –

palankus trombocitų adhezijai ir agregacijai. Kad užtikrintų trombocitų adhezijos procesą, GPIb–V–IX bei GPIa–IIa receptoriai, esantys trombocitų paviršiuje, sąveikauja su subendoteliniais junginiais kaip vWF bei kolagenu. Ligandų prisijungimas prie glikoproteinų receptorių keičia trombocitų formą ir sukelia granulių turinio išsiskyrimą, kuriame yra agregacijai svarbių serotonino, trombocitus aktyvinančio faktoriaus (PAF), tromboksano A₂ ir ADP. Trombocitai pradeda keisti savo formą, formuodami pseudopodijas. Keičiantis trombocitų formai, aktyvuojami jų fibrinogeno receptoriai GPIIb/IIIa, būtini trombocitų agregacijai. Galiausiai susidaro agregatai, kitaip dar vadinami trombocitų kamščiu arba baltuoju krešuliu (33,35).

3.3.2. ANTRINĖ HEMOSTAZĖ

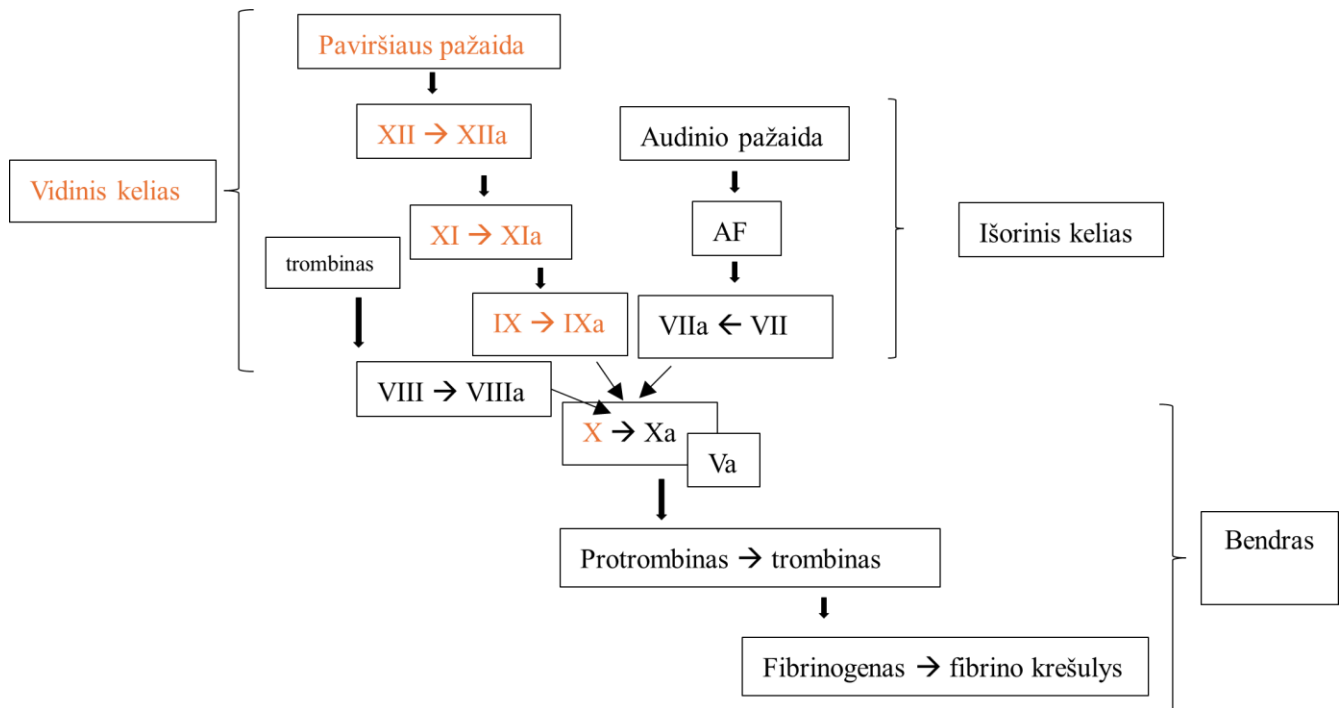
Pirminės hemostazės metu susiformavęs trombocitų kamštis yra palyginti nestabilus. Galiausiai trombocitų krešulys – kamštis turi būti stabilizuotas susiformavus fibrinui. Tai vyksta tolesnės hemostazės proceso metu. Antrinės hemostazės kraujo krešėjimo kaskada susideda iš dviejų pagrindinių kelių: vidinio ir išorinio (27).

Esant normalioms fiziologinėms sąlygoms, kraujagyslių endotelis sumažina kontaktą tarp audinių faktoriaus ir plazmos prokoagulantų. Išorinė kraujo krešėjimo sistema aktyvuojama pažeidus audinius ir išsiskyrus audinių faktoriui. Pastarasis jungiasi su FVIIa ir kalciu, skatindamas FX virtimą FXa (27,36).

Vidinio kelio procesas vyksta gaminantis trombinui, kai FXI konvertuojamas į aktyvią FXI formą – FXIa. Šis verčia FIX į aktyvią faktoriaus IX formą (FIXa). FIXa veikia kartu su savo kofaktoriumi FVIII ir aktyvuoja faktorių X: FX tampa FXa.

Galiausiai, aktyvuojant Xa faktorių prasideda bendrasis trombino aktyvacijos kelias. FXa jungiasi su FV (savo kofaktoriumi), kartu su audinių fosfolipidais, trombocitų fosfolipidais ir kalciu sudaro protrombinazės kompleksą, kuris konvertuoja protrombiną į trombiną. Susidaręs trombinas krešėjimo procese atlieka pagrindinį vaidmenį hemostazinėje sistemoje (37). Jis skaido cirkuliuojantį fibrinogeną į netirpų fibriną ir aktyvuoja XIII faktorių, kuris kovalentiškai sujungia fibrino polimerus, esančius trombocitų kamštyje. Tokiu būdu susidaro fibrino tinklas, kuris sustiprina krešulį ir sudaro raudonąjį stabilųjį kraujo krešulį (36).

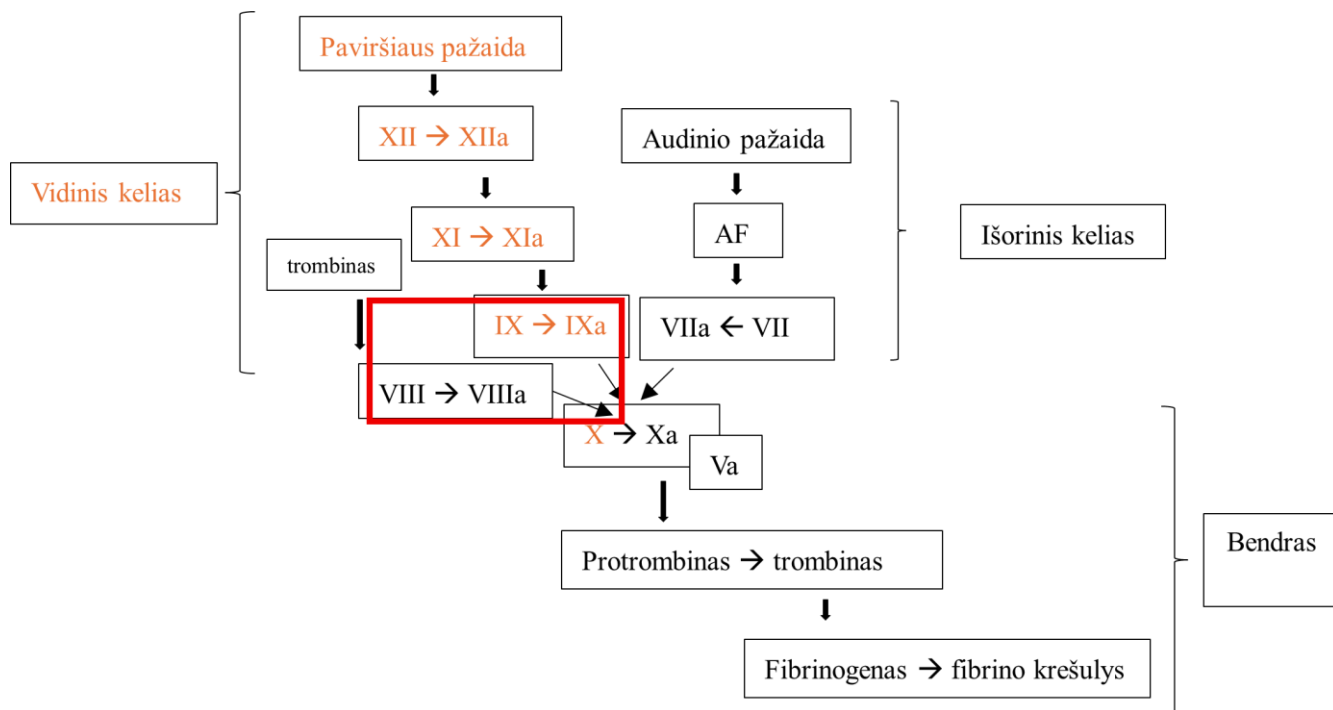
Schema nr. 1. Normalios fiziologinės sąlygos. Krešėjimo kaskada (38).



Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis organizme yra išlaikoma kraujo krešėjimo ir kraujavimo pusiausvyra (schema nr. 1). Patologijos atveju pusiausvyra sutrinka. Sergant hemofilija būdingas hemostazės sutrikimas – nenormalus kraujavimas. Hemofilijos atveju pasireiškia įgimtas faktoriaus trūkumas (schema nr. 2). Kraujuojama ilgai, gausiai, kraujavimas gali būti spontaniškas arba atsirasti įvykus traumai.

Kraujo krešėjimo kaskadoje FVIII užtikrina reikalingą trombino susidarymo ir fibrino formavimosi procesą, kuris stabdo tolesnį kraujavimą. FVIII jungiasi prie vWF, kad apsaugotų jį nuo proteolitinio irimo (skilimo). Hemofilijos A atveju yra nepakankamas FVIII kiekis aktyvacijai. Jei sergama hemofilija B – nepakanka FIX. Kraujuojama dėl nepakankamo fibrino susidarymo, dėl ko jis nepakankamai stabilizuojamas. Tokiu būdu neįvyksta antrinė hemostazė. Nepakankamas trombino kiekis krešėjimo kaskadoje sukelia fibrino trūkumą ir negali susidaryti stabilus krešulys (36,39) .

Schema nr. 2. Hemofilijos (faktorius VIII ar IX trūkumo) sąlygos. Krešėjimo kaskada.



3.4. SIMPTOMAI IR KOMPLIKACIJOS

Sirgdami hemofilija, pacientai patiria varginančių simptomų kaip lengvai susidarančias hematomas, prailgėjusį kraujavimą susižeidus, taip pat kraujavimą į sąnarius bei skausmą. Šie simptomai yra susiję ir su ligos komplikacijomis (anemija, artropatija, kraujavimu į smegenis, virškinamąjį traktą, infekcijos rizika). Tiek simptomai, tiek jų komplikacijos neigiamai veikia hemofilija sergančių asmenų gyvenimo kokybę.

3.4.1. HEMARTROZĖS IR HEMOFILINĖ ARTROPATIJA

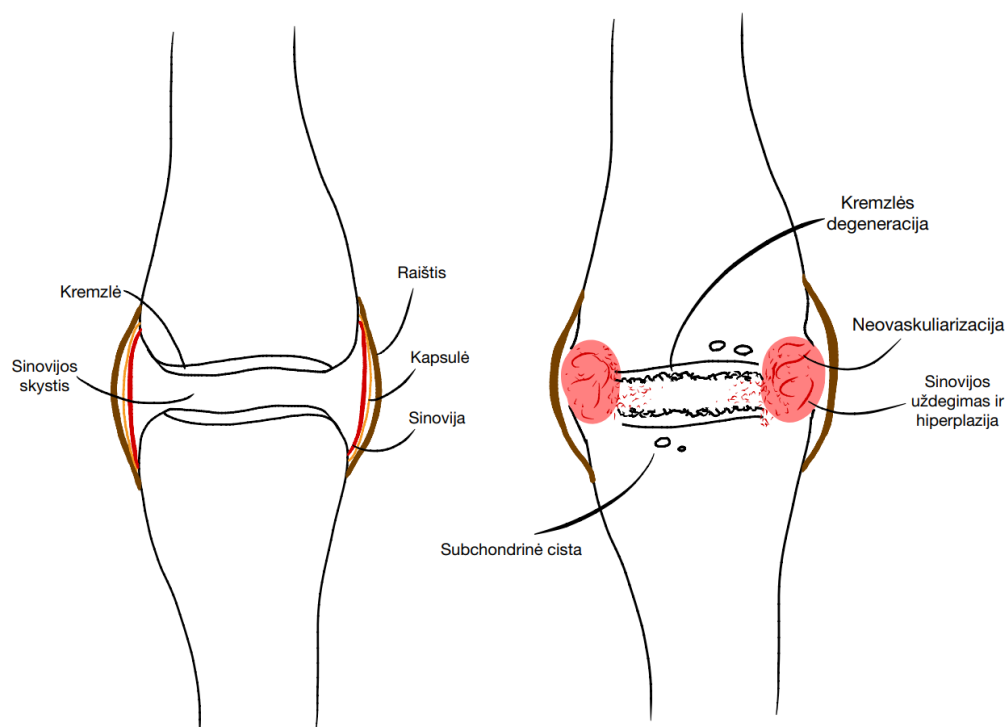
Viena dažniausių hemofilijos išraiškų yra kraujavimas į sąnarius – hemartrozės. Šios nuo pat vaikystės sukelia progresuojantį degeneracinį sąnarių pažeidimą, vadinamą hemofiline artropatija (paveikslas nr. 1), kurios padariniai riboja sergančiųjų funkcionalumą ir kartu prastina hemofilija sergančių žmonių gyvenimo kokybę. Nekontroliuojamas kraujavimas iš gyvybiškai svarbių organų gali baigtis mirtimi. Tačiau dažniausiai kliniškai pasireiškia kraujavimu į didžiuosius sąnarius – kelių, čiurnų ir alkūnių (13,40–42).

Pacientai, sergantys sunkia hemofilija (faktorius lygis < 1 proc.), paprastai patiria spontaniškus kraujavimus. Vidutinio sunkumo hemofilijos atveju (faktorius kiekis 1 – 5 proc.

normalaus) pacientams lengvai atsiranda hematomos, kraujavimas trunka ilgai bei pasireiškia hemartrozės net ir dėl nedidelės traumos, kas sukelia skausmą ir sąnarių sustingimą. Sergant lengva hemofilijos forma (faktoriaus lygis > 5 proc.), dažniausiai kraujuojama patyrus didelę traumą ar chirurginę operaciją. Spontaniai kraujavimai šiuo atveju yra reti (26,40,43).

Kraujavimas į sąnarius sukelia sinovijos uždegimą ir kremzlės degeneraciją. Abu šiuos procesus skatina geležies ir hemosiderino sankaupos (11,14,42,44,45).

Paveikslas nr. 1. Hemofilinė artropatija (adaptuota pagal 46,47).



Kartojantis hemartrozės epizodams, sąnariai remodeliuojasi ir galiausiai pasireiškia hemofilinė artropatija. Jos taikiny – sinoviniai sąnariai. Pirmasis hemartrozės epizodas paprastai pasireiškia hemofilija sergantiems vaikams po vienerių metų amžiaus ir daugiausia priklauso nuo faktoriaus trūkumo. Kai hemartrozės tampa dažnos bei kraujavimai intensyvūs, pažeista sinovija gali nebegebėti reabsorbuoti kraujo. Kad kompensuotų reabsorbcijos trūkumą, sinovija hipertrofuojasi, išskiria hidrolizinius fermentus. Vystosi sinovijos angiogenezė. Dėl pastarosios didėja pasikartojančių kraujavimo atvejų, kartu ir sąnarių pažeidos rizika. Galiausiai vystosi lėtinis hemofilinis sinovitas. Kraujavimas į sąnarį ištempia jo kapsulę ir raiščius, taip sukelia sąnario nestabilumą. Aplink sąnarį esantys raumenys tampa silpni, dėl skausmo sumažėjus sąnario judrumui (45,48,49).

Sergant hemofilija, svarbu išvengti sinovito, todėl reikalinga ne tik vengti ūminės hemartrozės, bet ir kuo efektyviau ją gydyti (50).

Hemofilinės artropatijos patofiziologija kliniškai panaši į reumatoidinį artritą dėl sinovinio audinio uždegiminio proceso ir į osteoartritą dėl progresuojančios kremzlės degeneracijos. Sergantieji patiria ribotą sąnarių judrumą, prastesnę jų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir sumažėjęs funkcionalumas atliekant kasdienes veiklas bei lėtinio skausmo, kaip ir minėtų dviejų lėtinių sąnarių skausmo ligų atveju (51).

3.4.2. INTRASMEGENINĖ HEMORAGIJA

Hemofilijos kraujavimo pasekmės gali tapti ir gyvybei pavojingomis būklėmis. Intrasmegeninė hemoragija – kraujavimas į smegenis – gali baigtis neįgalumu ar mirtimi (52,53). Intrasmegeninis kraujavimas dažniau pasitaiko vaikystėje iki 2 metų amžiaus (dažniausiai spontaniškai ar dėl traumos gimdymo metu) bei suaugusiems 60 metų ir vyresniems žmonėms (dėl hipertenzijos ir su amžiumi susijusių kraujagyslių pokyčių, traumos, spontaniškai), o bendrai per gyvenimą tokį kraujavimą gali patirti 2,9 – 7,5 proc. hemofilija sergančių žmonių (53,54). Dažniau ši būklė pasitaiko vaikams negu suaugusiems. Gimusių išnešiotų hemofilija sergančių naujagimių populiacijoje šis reiškinys pasitaiko 3,4 – 4,0 proc., tačiau kartu yra antra pagal dažnumą vidinio kraujavimo priežastis (55). Šio kraujavimo pasekmės vaikams gali lemti ūmų neurologinį sutrikimą ar ilgalaikius raidos sutrikimus. Chalmer ir kt. (2018) atliko tyrimą, į kurį buvo įtraukti vaikai (≤ 16 m.), sergantys hemofilija, gydyti Jungtinės Karalystės hemofilijos centruose ir patyrę intrasmegeninį kraujavimą. Tarp turėjusių intrasmegeninę hemoragiją mirties baigtis stebėta 13,5 proc. atvejų. Vidutinis amžius pasireiškus intrasmegeniniam kraujavimui buvo 4 mėnesiai. Trečdalis buvo naujagimiai (33 proc.) ir didžioji dauguma buvo jaunesni negu 2 metų amžiaus (91 proc.). Intrakranijinis kraujavimas dažnai pasireiškėdavo be nustatytos traumos (56).

3.4.3. SKAUSMAS

Skausmas – viena iš pagrindinių ir dažniausių prastesnės su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (HR-QoL) (57,58) priežasčių. Remiantis Witkop ir kt. (2017) tyrimu, per 6 mėnesių stebimąjį laikotarpį skausmą jautė 85 proc. respondentų (58). Kitų atliktų studijų duomenimis, iki pusės hemofilija sergančių suaugusių pacientų patiria lėtinį sąnarių skausmą, sukeliantį negalią ir prastinantį jų gyvenimo

kokybę (59). Kad hemofilija sergantys žmonės taptų funkcionalesni ir pagerėtų jų gyvenimo kokybė, svarbus tinkamas skausmo įvertinimas ir veiksminga skausmo kontrolė.

3.5. REABILITACIJA IR KINEZITERAPIJA

Pasak hemofilijos ekspertų nuomonės, aprašytos Pasaulio hemofilijos federacijos gairėse (2), pacientams yra svarbu taikyti reabilitaciją, o ypač kineziterapiją. Šios apima lankstumo, jėgos treniravimą, propriocepcijos, sensomotorikos atstatymą, pusiausvyros, funkcinis pratimus. Tokiu būdu padeda atkurti ar išsaugoti sąnarių ir raumenų funkciją. Kineziterapija turi būti pritaikyta pagal individualią klinikinę situaciją, o tokiai galimybei nesant – atidžiai pritaikyti pratimus. Prieš pradėdant svarbu palaikyti adekvačią hemostazę, siekiant, kad kraujavimas nepasikartotų, o pažeistą sąnarį kineziterapijos metu reikia stebėti. Pasaulio hemofilijos federacijos gairės taip pat pateikia rekomendacijas, susijusias su reabilitacija ir kineziterapija:

1. Hemofilija sergantiems pacientams, turintiems hemartrozę, fizinės terapijos pratimai, atliekami taikant krešėjimo faktorių apsaugą, turėtų būti pradėti, iškart po to, kai skausmo simptomai išnyksta.
2. Hemofilija sergantiems pacientams, turintiems hemartrozę, kineziterapijos tikslas turėtų būti sąnario funkcijos grąžinimas į būseną, buvusią iki kraujavimo.

4. DARBO METODIKA

2024 – 2026 m. buvo atlikta mokslinių straipsnių paieška PubMed, Google Scholar ir Mendeley duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai: *hemophilia, rehabilitation, quality of life, physical therapy, HJHS, ICF, activity limitations, prophylaxis, outcomes, physical activity*, jų sinonimai bei junginiai. Ieškota straipsnių, kurie buvo publikuoti ne seniau negu 2020 m. bei jų tekstai pasiekiami pilnos prieigos. Literatūros straipsnių atrankos metu remtasi PICO (angl. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*) metodika (lentelė nr. 5). Rengiant darbą pasitelkti dirbtinio intelekto įrankiai pagalbiniais tikslams: darbo struktūros planavimui, publikacijų ir pagrindinių rezultatų pirminei peržvalgai („ChatGPT“, „Elicit“) bei vertimui („DeepL“). Dirbtinio intelekto pateikta informacija buvo kritiškai įvertinta ir koreguojama autorės.

Lentelė nr. 5. Literatūros šaltinių įtraukimo į išplėstinės literatūros apžvalgą PICO lentelė.

Populiacija (Population)	Intervencija (Intervention)	Palyginimas (Comparison)	Rezultatai (Outcome)
Pacientai, sergantys hemofilija	Fiziniai, psichologiniai ir socialiniai veiksniai	Skirtingas veiksmų poveikis	Gyvenimo kokybė

Įtraukimo kriterijai:

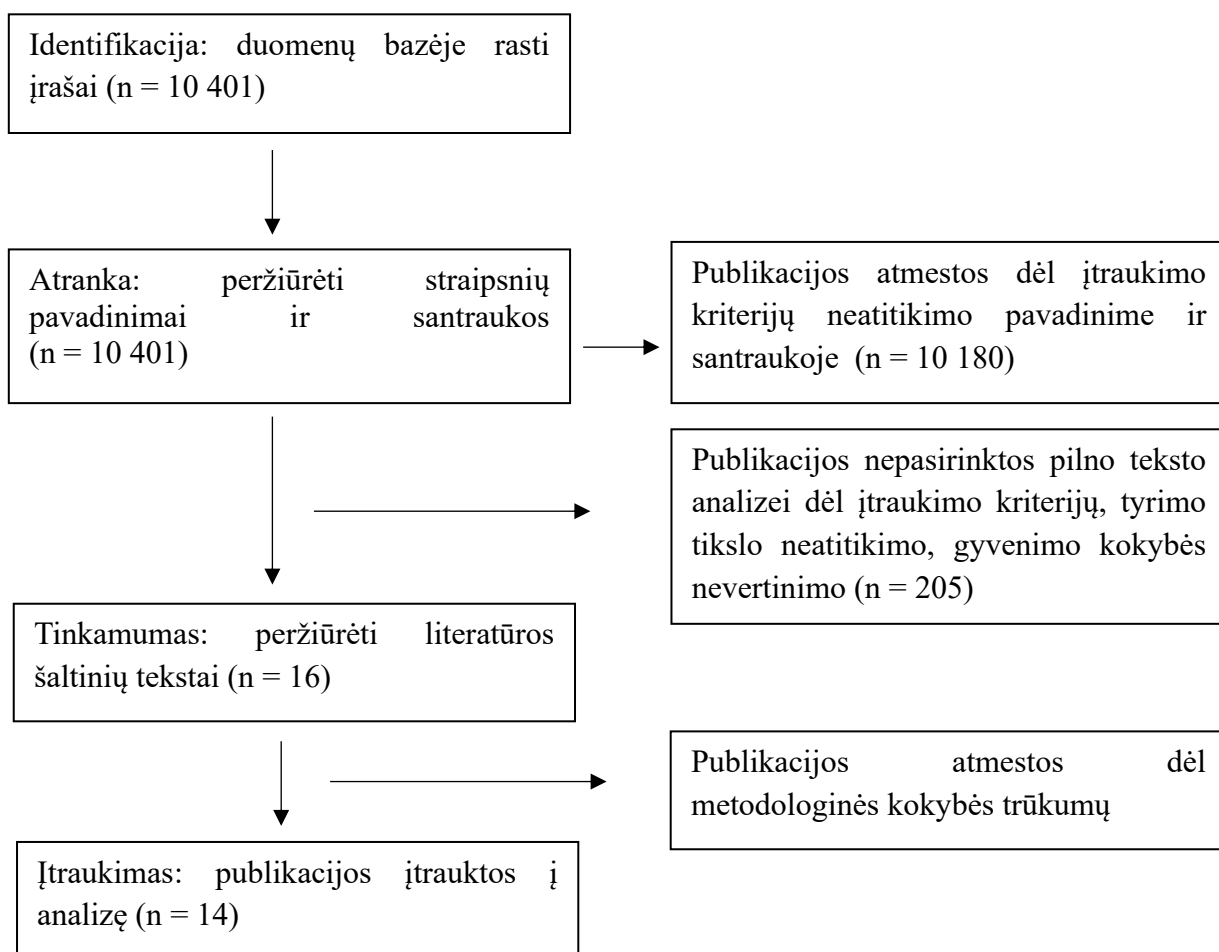
1. Moksliniai straipsniai, publikuoti 2020 – 2026 m.
2. Straipsniai anglų kalba.
3. Klinikiniai tyrimai, randomizuoti kontroliniai tyrimai.
4. Imtį sudaro suaugusieji ir (arba) vaikai.
5. Tekstai pasiekiami pilnos prieigos.
6. Vertinama gyvenimo kokybė.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Nepilno teksto straipsniai.
2. Straipsniai, išleisti seniau nei 2020 m.
3. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės.

Atranka atlikta 2024 m. – 2026 m. Pirmiausiai vykdytas identifikacijos etapas – paieškos laukelyje suvedus raktinius žodžius, buvo rasta 10 401 publikacijų rezultatų. Atrankos etape buvo pritaikyti filtrai: publikacijos 2020 m. ir naujesnės, klinikiniai tyrimai, pilnos prieigos tekstas anglų kalba. Atmesta 10 180 literatūros šaltinių. Iš likusio 221 straipsnio, 205 publikacijos nepasirinktos pilno teksto analizei dėl įtraukimo kriterijų, tyrimo tikslo neatitikimo, gyvenimo kokybės nevertinimo. Pilno teksto analizei įtraukta 16 straipsnių. Iš pilno teksto analizuotų straipsnių 2 publikacijos atmestos dėl nepakankamos kokybės ir įtraukta 14 publikacijų, atitinkančių metodologinės kokybės supaprastintus kriterijus (paveikslas nr. 2, lentelė nr. 7).

Paveikslas nr. 2. Publikacijų atrankos schema (*PRISMA flow*).



Įtrauktų tyrimų literatūros šaltinių metodologinė kokybė buvo vertinta STROBE (angl., *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*) ir NOS (angl., *Newcastle-Ottawa Scale*), pasirinktais pagal tyrimų dizainą. Naudojant supaprastintus STROBE kriterijus skerspjūvio tyrimų metodologijos kokybė buvo vertinama pagal metodologinį nuoseklumą ir išsamumą, ne pagal šališkumo riziką (lentelės nr. 6, 7). Stebimojo – perspektyviojo tyrimo vertinimui pasitelkti supaprastinti NOS kriterijai (lentelės nr. 8, 9). Rezultatai apibendrinti naudojant „šviesoforo“ sistemą – sudaryta aukštos, vidutinės ir žemos metodologinės kokybės tyrimų klasifikacija. Stulpeliai „bendra“ žymi bendrą kiekvieno tyrimo metodologinės kokybės įvertį. Ženklu „+“ pažymima, kad kriterijai atitinka, kokybė vertinama kaip aukšta; „-“ – kriterijai atitinka ribotai, vidutinė kokybė; „X“ – yra svarbios informacijos trūkumų, žema kokybė.

Lentelė nr. 6. Supaprastinti STROBE kriterijai.

1	Aiškiai nurodytas tyrimo dizainas
2	Aiškiai apibrėžtas tikslas
3	Pakankamas imties dydis (pakankama – bent 50, vidutinė: 20 – 49; maža: mažiau negu 20 tiriamųjų)
4	Naudoti validuoti gyvenimo kokybės ir funkciniai rodikliai
5	Aiškus statistinės analizės aprašymas
6	Aiškus rezultatų pateikimas
7	Ribotumų aptarimas

Lentelė nr. 7. Metodologinis skerspjūvio tyrimų kokybės vertinimas pagal supaprastintus STROBE kriterijus.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Bendra
Prasetyo ir kt., 2021 (60)	+	+	-	+	+	+	+	+
Wang ir kt., 2024 (61)	+	+	+	+	+	+	-	+
Rodríguez ir kt., 2024 (62)	+	+	+	+	+	+	+	+
Tat ir kt., 2020 (63)	+	+	-	+	+	+	+	+
Ucero – Lozano ir kt., 2021 (64)	+	+	+	+	+	+	+	+
Torres ir kt., 2023 (65)	+	+	-	+	+	+	+	+
Zhang ir kt., 2023 (66)	+	+	+	+	+	+	+	+
Günyel ir kt., 2024 (4)	+	+	-	+	+	+	+	+
Hakimi ir kt., 2024 (67)	+	+	-	-	X	-	X	X
Bardolia ir kt., 2024 (68)	+	+	+	+	+	+	+	+
Chowdary ir kt., 2024 (69)	+	+	+	+	-	+	+	+
Fornari, ir kt., 2024 (16)	+	+	+	+	-	+	+	+
Cortesi ir kt., 2022 (70)	+	+	+	+	-	+	+	+
Alviz–Amador ir kt., 2021 (71)	+	+	-	-	-	+	+	X
Baek HJ ir kt., 2020 (72)	+	+	+	+	+	+	+	+

Ženklu „+“ žymima, kad kriterijai atitinka, kokybė vertinama kaip aukšta; „-“ – kriterijai atitinka ribotai, vidutinė kokybė; „X“ – yra svarbios informacijos trūkumų, žema kokybė.

Lentelė nr. 8. Supaprastinti NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) kriterijai.

1	Reprezentatyvumas (tyrimo dalyviai)
2	Palyginimas tarp grupių
3	Naudoti validuoti gyvenimo kokybės rodikliai; patikimai išmatuotos baigtys (rezultatai)
4	Stebėjimo laikotarpis pakankamas (bent 12 mėn.)

Lentelė nr. 9. Metodologinis perspektyvinio stebimojo tyrimo kokybės vertinimas pagal supaprastintus NOS kriterijus.

	D1	D2	D3	D4	Bendras
Kavaklı ir kt., 2021 (73)					

5. REZULTATAI

Baek ir kt. (2020) tyrime dalyvavo 8 – 64 m. vyrai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia hemofilija. Pagal atliktos studijos rezultatus, naudojant EQ-5D-3L indekso reikšmę, EQ VAS ir Haemo-QoL (Haemo-A-QoL), buvo nustatyta, kad HRQoL reikšmingai skyrėsi pagal amžiaus grupes ($p < 0,01$). 17 metų ir vyresni pacientai turėjo aukštesnius – prastesnius Haemo-A-QoL balus, palyginti su 8 – 12 metų ir 13 – 16 metų pacientų Haemo-QoL balais ($p < 0,001$). Taip pat vyriausiųjų grupėje buvo stebimi mažesni EQ-5D-3L ir EQ VAS rodikliai, palyginti su 8 – 12 metų pacientais (atitinkamai $p = 0,07$ ir $p < 0,001$). Tai parodė su vyresniu amžiumi susijusį didesnę hemofilijos poveikį gyvenimo kokybei. Reguliarią terapiją krešėjimo faktorių koncentratais gavo 50,7 proc., tik esant kraujavimui būklės korekciją – 49,3 proc. apklaustųjų. Reikšmingas EQ VAS įvertinimų skirtumas tarp pirmosios ir antrosios grupės pagal taikomą profilaktinę terapiją ir epizodiškai taikomą būklės korekciją – vidutiniai įverčiai pasiskirstė $72,19 \pm 17,97$ ir $68,19 \pm 21,28$ atitinkamai ($p = 0,015$). Terapijos taikymas tik epizodiškai buvo susijęs su prastesne gyvenimo kokybe, susijusia su sveikata (72).

Pagal Cortesi ir kt. (2022) tyrimą, italų populiacijoje analizuoti hemofilija A ir B (be inhibitorių) sergančių 120 suaugusių asmenų (amžius > 18 m.; vidutinis amžius – 45,99 m.) ir 79

hemofilija sergančių vaikų atstovų – jų tėvų ir globėjų (vaikų amžius < 18 m., vidutinis amžius – 11,7 m.) pateikti duomenų rezultatai. Buvo naudoti validuoti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynai EQ-5D-5L ir EQ-5D-Y. Pasak suaugusiųjų grupės ir vaikų atstovų grupės, liga yra visiškai arba didžiąją dalį laiko kontroliuojama (atitinkamai 90,0 proc. ir 85,0 proc.). Tačiau daugiau nei 40 proc. dalyvių nurodė, kad kasdienį gyvenimą reikšmingai riboja kraujavimo rizika. 71,2 proc. sergančių hemofilija suaugusiųjų ir 84,8 proc. vaikų buvo taikoma reguliari profilaktinė terapija. Šiuo skirtumu studijos autoriai pagrindžia tai, kad kraujavimų daugiau patyrė suaugusieji negu vaikai: beveik pusė suaugusiųjų grupėje (47,5 proc.) ir trečdalis hemofilija sergantiems vaikams atstovaujančių asmenų (32,1 proc.) pranešė apie bent vieną sergančiųjų kraujavimo epizodą per pastaruosius 6 mėnesius. Didžiąją dalį kraujavimų patyrė turintys sunkią ligos formą – suaugusiųjų grupėje 73,7 proc.; vaikų atstovų pranešimu – 72,0 proc. visų savo grupėje kraujavusiųjų. Artropatija buvo nustatyta daugiau negu pusei suaugusiųjų (66,1 proc.). Iš šių didžioji dalis patyrė ribojimų kasdienėse veiklose (58,4 proc.), intensyviose fizinėse veiklose (57,1 proc.) ir sporte (53,3 proc.). Vaikų grupėje tik nedaugeliui buvo pasireiškusi artropatija (9,0 proc.), dėl kurios šie vaikai patyrė ribojimų intensyviose fizinėse veiklose (60,0 proc.) ir sporto srityje (60,0 proc.). Per paskutinius 5 metus penktadalis (21,4 proc.) sergančių suaugusiųjų patyrė ortopedinių chirurginių operacijų, daugiau nei trečdalis (37,2 proc.) pranešė apie patiriamą lėtinį skausmą ir penktadaliui (22,0 proc.) hemofiliją turinčių suaugusiųjų buvo skirtas medikamentinis gydymas skausmo kontrolei per pastaruosius 6 mėnesius. Rezultatai vaikų grupėje taip pat geresni. Tik keletui vaikų (3,8 proc.) buvo atliktos ortopedinės chirurgijos operacijos per pastaruosius 5 metus. Nedaug pranešta apie patirtą lėtinį skausmą (8,2 proc.), taip pat mažumai vaikų, sergančių hemofilija, per pastaruosius 6 mėnesius buvo taikyta medikamentinis skausmo malšinimas (9,0 proc.) (70).

Fornari ir kt. (2024) įvertino, kokią įtaką hemofilija daro šia liga sergančių italų populiacijai, atsižvelgiant į psichologinį ir socialinį dėmenis. Vertinant pagal EQ-5D skalę, didesnė pusė sergančių suaugusių asmenų (56,0 proc.) ir vaikų atstovų (58,0 proc.) buvo atsakę neturintys su nerimu ar depresija susijusių problemų. Skausmą ir diskomfortą jautė 48 proc., mobilumo sunkumus 36 proc. suaugusiųjų, o vaikų atstovų grupėje apie šias problemas nebuvo pranešta. Beveik pusė suaugusių pacientų (48,3 proc.), sergančių hemofilija, teigė dirbantys pilnu etatu. Penktadalis (18,8 proc.) suaugusiųjų teigė rinkęsi darbą atsižvelgdami į poreikius dėl ligos. 15 proc. – bedarbių, iš kurių daugiau negu trečdalis (38,9 proc.) įvardijo nedirbantys dėl hemofilijos įtakos. Dauguma vaikų atstovų pranešė, kad vaikai lanko mokyklą, tačiau beveik penktadaliui (18,9 proc.) hemofilija darė įtaką renkantis

mokymo įstaigą. Trečdaliui – 33,3 proc. – visų suaugusių ir 13 proc. vaikų liga turėjo neigiamos įtakos socialiniams santykiams. Kai kurie nurodė gavę psichikos sveikatos specialisto pagalbą, tačiau tik 38,0 proc. iš jų pagalba buvo suteikta hemofilijos gydymo centre. Suaugusių asmenų grupėje vidutinis sveikatos būklės lygis buvo žemesnis negu vaikų atstovų grupėje – pagal EQ-VAS nustatytas balas 73,3 ir 83,4 atitinkamai. Pagal gydymo tipą, daugumai pacientų buvo taikoma profilaktinė reguliari terapija kraujo krešėjimo koncentratais (71,2 proc. suaugusiųjų ir 84,8 proc. vaikų). Žvelgiant į psichologinį dėmenį pagal terapijos taikymo grupę, depresijos – nerimo srityje problemų turėjo daugiau negu 50 proc. apklaustų suaugusių asmenų, sergančių hemofilija ir gaunančių terapiją tik epizodiškai (nedideli – vidutiniai sunkumai). Vaikai, pagal jų atstovus, patyrė depresijos – nerimo bei skausmo – diskomforto srityse nedidelių sunkumų (35 proc. ir 21 proc. atitinkamai). Pasak vaikų atstovų, skausmą – diskomfortą jautė trečdalis (33 proc.) vaikų, kuriems krešėjimo faktorius buvo paskirtas epizodiškai. Vertinant socialinį dėmenį, 40 proc. suaugusiųjų, kuriems buvo taikyta terapija tik epizodiškai esant kraujavimui, pranešė apie nedidelę ligos įtaką savo partnerių ir kitų šeimos narių gyvenimams. Tuo tarpu tų suaugusiųjų, kuriems buvo taikyta reguliari profilaktika, šeimos nariai jautė nedidelę ligos įtaką 30 proc. atvejų ir jokios neigiamos įtakos nejautė 73 proc. apklaustųjų partnerių (16).

Prasetyo ir kt. (2021) atlikus tyrimą 20 sunkia hemofilija sergančių 5 – 14 m. vaikų populiacijoje, kuriems tyrimo metu buvo taikyta profilaktinė terapija, buvo rasta sąsaja tarp HEAD-US ir HJHS įverčių ($p < 0,05$, $r = 0,65$). Labiausiai pažeistas buvo čiurnos sąnarys, lyginant su alkūnės ir kelio sąnariu. Tik 10 iš 120 (8,3 proc.) sąnarių HJHS balas buvo didesnis, kai HEAD-US buvo lygus 0. 38 proc. (46 iš 120) ištirtų sąnarių buvo rasta nukrypimų vertinant pagal HEAD-US, o HJHS balas išliko 0. Tai reiškia, kad vyko nedidelis kraujavimas į sąnarius, dėl kurio matyti subklinikinių požymių, kurie kliniškai gali būti neaptinkami, ir toks pakraujavimas nesukelia funkcinės negalios. HEAD-US vertinimas turi papildomos vertės aptinkant anatominius sąnarių pokyčius iki kliniškai stebimų pakitimų; HJHS įrankis vertingas vertinant funkcinę būklę (60).

Wang ir kt. (2024) atliktame tyrime dalyvavo hemofilija B sergantys vyrai, kurių amžiaus vidurkis buvo 12,17 m. Buvo vertinamas 78 tiriamųjų (4 – 18 m.) HJHS. Vertinant pagal amžių, 25 asmenų, kurių HJHS surinkti balai buvo normalūs, amžiaus vidurkis buvo 7,75. 35 pacientai, kurių HJHS buvo ne normos ribose, amžiaus vidurkis buvo 11,92. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,002$). Kelio ir čiurnos sąnariai buvo labiausiai pažeisti. Bendras HJHS balas didėjo su amžiumi ($p = 0,001$). Buvo tirtas 56 asmenų ir HJHS, ir HEAD-US-C balas. 23 proc. HJHS balas buvo lygus 0, tačiau

jie turėjo teigiamą HEAD-US-C balą. Tuo tarpu 7,1 proc. tyrimo dalyvių HJHS balas buvo teigiamas, o HEAD-US-C – lygus 0. Taip pat buvo rasta HJHS ir HEAD-US-C rezultatų sąsaja ($r = 0,542$, $p < 0,001$). Taip pat statistiškai reikšmingas buvo amžiaus skirtumas tarp normalaus HEAD-US-C balo grupės ir nenormalaus HEAD-US-C balo grupės ($p < 0,05$). Stiprios koreliacijos rastos tarp patinimo ir sąnario skysčio kaupimosi ir išsiplėtimo, be to, raumenų atrofija koreliavo su sinovijos hiperplazija, sinovijos kraujagyslių hiperplazija, kremzlės nykimu ir kaulų pažeidimu. Remiantis šia studija, HJHS ir HEAD-US vertinimo įrankiai gali papildyti vienas kitą ir yra pagrįstas ankstyvo klinikinio gydymo pagrindas. 52 pacientų, užpildžiusių SF-36 klausimyną, bendras vidutinis surinktų balų skaičius buvo 52,12 ($\pm 18,85$). Psichinės sveikatos komponento (MCS) vidutiniai balai buvo didžiausi – 57,17 ($\pm 20,59$). Fizinės sveikatos komponento (PCS) balai vidutiniškai siekė 47,07 ($\pm 18,96$). Bendros sveikatos surinkti balai buvo žemiausi: 37,10 ($\pm 22,41$). Pacientai, kuriems buvo reguliariai taikytos profilaktinės intervencijos, surinko aukštesnius įverčius negu tie, kuriems buvo taikyta epizodinis gydymas (vidutiniai surinkti balai: $59,99 \pm 19,09$ ir $47,59 \pm 17,42$ atitinkamai). Pacientai, gavę reguliarią prevencinę terapiją, surinko didesnius fizinio komponento ($p = 0,023$), psichinio komponento ($p = 0,033$) ir bendrus SF-36 balus ($p = 0,021$). 62 vaikai ir 93 tėvai užpildė CHO-KLAT 2.0 klausimyną (Kanados hemofilijos vaikų gyvenimo kokybės vertinimo įrankis, angl. *Canadian Hemophilia Outcomes–Kids' Life Assessment Tool*). Vertinant CHO-KLAT 2.0 tarp vidutinių vaikų ir tėvų surinktų balų rasta sąsaja – teigiama koreliacija ($r = 0,537$, $p < 0,001$); surinkti vidutiniai balai: $63,48 \pm 11,75$ – vaikų ir $59,84 \pm 12,72$ – tėvų). Rasta neigiama koreliacija tarp CHO-KLAT 2.0 tėvų surinkto balo ir vaikų amžiaus grupių ($r = -0,256$, $p = 0,013$). CHO-KLAT 2.0 balai neigiamai koreliavo su amžiumi (61).

Aguilar Rodríguez ir kt. (2024) tyrime buvo tirti 102 suaugusieji, sergantys hemofilija. 77 buvo taikyta reguliari profilaktinė terapija ir 25 – tik epizodiškai. Reguliarią profilaktiką gavusiųjų grupėje kasdinių veiklų sunkumai buvo susiję su emocine, psichine ir socialine paciento būkle ($r = 0,56$, $r = 0,70$, $r = 0,72$ atitinkamai, $p < 0,05$). Fizinė būklė taip pat koreliavo su emocine, psichine ir socialine sritimi ($r = 0,48$, $r = 0,66$, $r = 0,58$ atitinkamai, $p < 0,05$). Taip pat buvo rasta neigiama koreliacija pacientų, gavusių profilaktiką, grupėje tarp psichinės būklės ir HJHS ($r = -0,34$, $p < 0,05$), psichinės būklės ir sinovito ($r = -0,33$, $p < 0,05$), socialinės būklės ir HJHS ($r = -0,43$, $p < 0,05$), socialinės būklės ir sinovito ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Pacientų, gaunančių terapiją pagal poreikį, grupėje reikšmingų sąsajų buvo tarp emocinės būklės ir kasdinių veiklų ($r = 0,52$, $p < 0,05$) ir socialinės ir sąnarių būklės ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Kitų statistiškai reikšmingų korelacijų šioje grupėje rasta nebuvo. Buvo nustatyta HAL (suvokiamas funkcionalumas) koreliacija su emocine, psichine ir socialine būkle ($r = 0,48$, $r = 0,68$, $r =$

0,67 atitinkamai, $p < 0,05$). HAL buvo pagrindinis gyvenimo kokybei įtaką daręs veiksnys (kartu su patirtais kraujavimais per paskutinius metus, $R^2 = 0,61$), taip pat emocinę ($R^2 = 0,16$), psichinę (kartu su HJHS, $R^2 = 0,41$), socialinę ($R^2 = 0,39$) būklę paveikęs kintamasis. HJHS balui įtaką darė sinovitas, HAL, psichinė sveikata, amžius ir kraujavimo istorija ($R^2 = 0,83$). Autorių teigimu, gauti rezultatai atspindi psichologinio ir socialinio aspekto įtaką sergančiųjų hemofilija gyvenimo kokybei. Svarbu rutiniškai įvertinti ne tik fizinę būklę, bet kalbėtis su pacientais apie socialinę izoliaciją, depresiją, nerimą taip prisidedant prie geresnio gydymo ir kineziterapijos režimo laikymosi, suteikiant galimybę gyventi visavertį gyvenimą, nepaisant ligos (62).

Tat ir bendraautorių tyrime (2020) įvertintas 41 pacientas (6 – 18 m.), 90 proc. jų sirgo sunkia hemofilija. Labiausiai paveiktas buvo kelio sąnarys ($N = 29$), palyginti su alkūnės ($N = 19$) ir čiurnos ($N = 18$) sąnariais. Vaikų, kurie turėjo kelio ir alkūnės artropatiją, HJHS buvo didesnis negu tų, kuriems buvo nustatyta čiurnos sąnarių artropatija ($p < 0,01$). Tiesiamųjų raumenų jėgos silpnumas gerai koreliavo su HJHS indeksu vertinant alkūnės ($r = 0,599$), kelio ($r = 0,576$) ir čiurnos sąnarį ($r = 0,606$) ($p < 0,01$). Pacientų, turinčių kelio ir alkūnės artropatiją, tiriamų sąnarių HJHS buvo reikšmingai didesnis negu tų, kuriems buvo nustatyta čiurnos sąnario artropatija ($p = 0,002$). Ši studija atskleidė, kad hemartrozė galėjo labiau paveikti raumenų jėgos susilpnėjimą viršutinėje galūnėje negu apatinėje galūnėje. Tiems, kuriems buvo nustatyta vienpusė alkūnės artropatija ($N = 11$), lenkiamųjų ir tiesiamųjų raumenų jėga ($p = 0,041$ ir $p = 0,021$ atitinkamai) buvo reikšmingai sumažėjusi palyginti su neturinčia artropatijos puse. Pacientų, kurie turėjo vienpusę čiurnos sąnario artropatiją ($N = 15$), buvo sumažėjusi plantarinių fleksorių jėga (čiurnos sąnario tiesimas) ir tai buvo statistiškai reikšmingas pokytis ($p = 0,040$). Tačiau pėdos dorsalinių fleksorių jėga ir kelio sąnario tiesiamųjų ir lenkiamųjų raumenų jėga nebuvo statistiškai reikšmingai sumažėjusi. Pasak autorių, skeleto – raumenų sistemos būklė turi būti vertinama reguliariai ir išsamiai, bei esant reikalui planuoti reabilitacinį gydymą (63).

Ucero – Lozano ir kt. (2021) tyrime buvo analizuoti 83 Ispanijos suaugusių pacientų, sergančių hemofilija ir turinčių hemofilinę artropatiją, duomenys (vidutinis amžius 43,87 m.). 28,9 proc. apklaustųjų buvo taikyta profilaktika kraujo krešėjimo faktorių koncentratais, kiti 71,1 proc. gydyti tik epizodiškai. Vertinant gyvenimo kokybę, buvo rasta koreliacija tarp hemofilijos sunkumo ir psichinės sveikatos ($r = 0,56$). Pagal SF-36 fizinio komponento balas vidutiniškai siekė 30,51, tuo tarpu bendroje Ispanijos populiacijoje – 48,85. Vertinant pagal HJHS, sąnarių būklė neigiamai koreliavo su psichinės sveikatos įverčiais ($r = -0,25$, $p = 0,01$) – kuo sąnarių būklė buvo prastesnė (aukštesni surinkti balai), tuo

psichinė sveikata buvo prastesnė. Taip pat alkūnės sąnario pažeidimo balai neigiamai koreliavo su socialinio funkcionavimo įverčiais ($r = -0,22$, $p = 0,04$) bei buvo atrasta alkūnės sąnario pažeidimo balų ir psichinės sveikatos balų neigiama koreliacija ($r = -0,27$, $p = 0,01$). Čiurnos sąnario artropatijos balai neigiamai koreliavo su psichinės sveikatos komponento balais ($r = -0,22$, $p = 0,04$). Vertinant pagal skausmo skalę (vizualinę analogų skalę, VAS), įprastas ir didžiausias patirtas sąnarių skausmas neigiamai koreliavo su dauguma gyvenimo kokybę atspindinčių fizinių, psichinių ir socialinių dedamųjų ($p < 0,05$). Ypač reikšminga buvo neigiama kūno skausmo ir įprasto bei maksimalaus sąnarių skausmo koreliacija ($r = -0,635$ ir $r = -0,681$ atitinkamai, kai $p < 0,001$). 69,9 proc. sergančiųjų vartojo medikamentus nuo skausmo, vidutiniškai $4,13 \pm 2,99$ dienas per savaitę. Skausmo katastrofizavimo skalėje (angl., *Pain Catastrophizing Scale*) buvo vertinama 13 elementų. Gauta, kad katastrofizavimas neigiamai koreliavo su visais gyvenimo kokybės dėmenimis ($p < 0,05$). Stipriausia neigiama koreliacija nustatyta tarp veiklos apribojimų dėl fizinės sveikatos (role-physical) ir katastrofizavimo ($r = -0,748$, $p < 0,001$). Vertinant psichologinę pusę, neigiama koreliacija buvo rasta tarp psichinės sveikatos ir katastrofizavimo ($r = -0,498$, $p < 0,001$). Skausmo katastrofizavimas – vienas pagrindinių psichosocialinių kintamųjų, susijusių su prastesne gyvenimo kokybe. Kineziofobija taip pat neigiamai koreliavo su dauguma gyvenimo kokybės sričių, ypač su patiriamu kūno skausmu ($r = -0,644$, $p < 0,001$) (64).

Torres ir kt. (2023) nagrinėjo 25 vidutinio sunkumo ir sunkia hemofilija sergančių pacientų būklę, kurių amžiaus vidurkis siekė 20 metų (13 – 30 m.). Daugumai pacientų (72 proc.) taikytas profilaktinis režimas, siekiant išvengti kraujavimų. EQ-5D klausimyno rezultatai parodė, kad vidutinis surinktų balų skaičius buvo 80 (IQR: 50 – 100). Blogiausia sveikatos būklė atspindėjo EQ-5D-5L skausmo – diskomforto srityse (24 proc. vidutinio sunkumo ir 4 proc. sunkių problemų) ir įprastose veiklose (16 proc. vidutinio sunkumo problemų). PROBE klausimyne (pacientų praneštų rezultatų, naštos ir patirties tyrimas, angl. *Patient Reported Outcomes, Burden and Experiences*) bendros sveikatos dalyje 64 proc. teigė turėję sveikatos problemų per paskutinius 12 mėnesių, daugiausia jų – hemartrozės skirtinguose sąnariuose (44 proc.). 32 proc. visų apklaustųjų buvo reikalinga judėjimą lengvinanti priemonė, o 88 proc. pastaraisiais metais vartojo vaistų nuo skausmo. Ūmų ir lėtinį skausmą jautė atitinkamai 80 proc. ir 44 proc. apklaustųjų. Pusė (48 proc.) turėjo sunkumų kasdienėse veiklose, susijusiose su prausimusi ir laiptų naudojimu (65).

Kaip rašė Zhang ir kt. (2023), 373 (vidutinis amžius 7,3 m.) vidutinio sunkumo ir sunkia hemofilija A sergančių vaikų grupėje vidutinis EQ-5D-5L balas buvo 0,875, vidutinis EQ-VAS buvo 78,06. Tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes: pirmajai buvo taikyta terapija epizodiškai (22,0 proc.), antrajai (73,2 proc.) – trumpalaikė profilaktinė terapija, trečiajai (4,8 proc.) taikyta ilgalaikė profilaktika. Visų trijų grupių vidutiniai EQ-5D-5L rezultatai buvo atitinkamai 0,804; 0,890 ir 0,952 ($p < 0,01$). Vidutinis EQ-VAS balas atitinkamai 71,96; 79,25; 87,72 ($p < 0,05$). Vaikai, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas – tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis, – surinko reikšmingai aukštesnius EQ-5D-5L ir EQ-VAS balus negu tie vaikai, kuriems buvo taikyta terapija tik epizodiškai būklės korekcijai. Profilaktinis režimas taip pat atskleidė retesnius kraujavimus ir rečiau patiriamą lėtinį skausmą ($p < 0,001$). Profilaktinės terapijos poveikis buvo didesnis vidutinio sunkumo hemofilija sergantiems pacientams palyginti su sunkia hemofilija sergančiais. Tai rodo, kad ilgalaikiams rezultatams galima didesnė nauda turint vidutinio sunkumo hemofiliją (66).

Bardolia ir kt. (2024) tyrė 52 suaugusius vyrus, kurių amžiaus vidurkis $29,88 \pm 10,37$ m. Vertinant pagal Beko depresijos skalę, 41 proc. tiriamųjų turėjo depresijos požymių. Penktadalis (20 proc.) iš jų – sunkią depresiją. 26,92 proc. pasireiškė asmenybės nerimastingumas (trait anxiety), tuo tarpu 69 proc. apklaustųjų patyrė nerimą, susijusį su stresine situacija (state anxiety). Reikšminga sąsaja rasta tarp vedybinio statuso ir streso balo: susituokę pacientai patyrė daugiau streso palyginti su nevedusiais ($p < 0,05$). Taip pat buvo nustatytas reikšmingas ryšys tarp BDI balų ir išsilavinimo – pacientų, įgijusių vidurinį išsilavinimą depresijos balai buvo aukštesni negu turinčių diplomą ar mokslinį laipsnį ($p < 0,05$). Asmenys, kuriems buvo nustatyta raumens kontraktūra, depresija sirgo dažniau negu tie, kuriems kontraktūros nebuvo ($p < 0,05$). Vertinant streso įveikos klausimyno rezultatus (COPE – the coping, orientation to problems experienced inventory), su nerimu neigiamai koreliavo į problemą orientuotas įveikos būdas: planavimas ($r^2 = -0,307$, $p = 0,027$), kitos (konkuruojančios) veiklos slopinimas ($r^2 = -0,285$, $p = 0,040$), instrumentinės socialinės paramos naudojimas ($r^2 = -0,329$, $p = 0,017$). Teigiama interpretacija ir augimas (į emocijas fokusuotas įveikos būdas) neigiamai koreliavo su nerimu ($r^2 = -0,375$, $p = 0,006$). Į vengimą orientuotas įveikos būdas nukreipiant dėmesį nuo stresoriaus taip pat koreliavo su nerimu ($r^2 = 0,379$, $p = 0,009$) (68).

Günyel ir kt. (2024) vertino 39 vaikų (virš ketverių metų) ir jaunų suaugusiųjų rodiklius. Vertinimo įrankiais gauti vidutiniai balai pasiskirstė taip: HEAD-US – 0 (0 – 19), HJHS-2.1 1 (0 – 12), EQ-VAS 90 (50 – 100), Haemo-QoL – 22 (6,64 – 76,19). Vertinant EQ-5D, 43,6 proc. apklaustųjų

įvardijo neturintys problemų visose vertinamose srityse. Buvo rasta neigiama koreliacija tarp HEAD-US ir faktorių kiekio ($p = 0,001$, $r = -0,530$). Taip pat nustatyta koreliacija tarp HEAD-US ir pacientų grupės pagal terapijos tipą – profilaktinės ir epizodinės būklės korekcijos ($p = 0,000$). Taip pat pacientų įverčiai buvo analizuoti padalijus į dvi grupes pagal EQ-5D klausimyno rezultatus: pirmoji grupė sudarė tuos asmenis, kurie neįvardijo jokių sveikatos sutrikimų, antroji – tie, kurie turėjo nusiskundimų. Reikšmingai skyrėsi pirmosios ir antrosios grupės Haemo-QoL balai ($p = 0,001$). Tiriant pagal hemofilijos sunkumą, paskirsčius dvi grupes (sunki ir nesunki), reikšmingas skirtumas buvo rastas su HEAD-US balais ($p = 0,001$). Vertinant tris grupes (sunki, vidutinio sunkumo ir lengva), buvo rastas reikšmingas skirtumas tarp HEAD-US, sergant sunkios formos hemofilija, bei lengvos hemofilijos HEAD-US balų ($p = 0,006$). HJHS-2.1 ir EQ-VAS rezultatai su hemofilijos sunkumu reikšmingai susiję nebuvo. Lyginant HEAD-US ir HJHS-2.1, rasta reikšminga, tačiau silpna koreliacija ($p < 0,001$, $r = 0,244$) – pasak autorių, HEAD-US ir HJHS-2.1 įrankiai turėtų būti naudojami kartu (4).

Chowdary ir kt. (2024) tyrime buvo analizuojami 468 suaugusių pacientų (≥ 18 m.; vidutinis amžius 38,7 m., neįtraukti 18 m. ir 19 m. asmenys) CHESS II (angl. *Cost of Haemophilia in Europe: A Socioeconomic Survey II*) ir 691 pacientų (1 – 17 m.; vidutinis amžius m.) CHESS PAEDs rezultatai (angl. *in the pediatric population*). Tirti asmenys, sergantys vidutinio sunkumo (40,6 proc. suaugusiųjų; 40,8 proc. vaikų) ir sunkia (59,4 proc. suaugusiųjų; 59,2 proc. vaikų) hemofilija. Suaugusiųjų grupėje 37,0 proc. pacientų gavo FVIII profilaktinę terapiją ir 63,0 proc. – kitą gydymą. Vaikų grupėje 67,7 proc. pacientų gavo FVIII profilaktinę terapiją ir 32,3 proc. – kitą gydymą. Lėtinį skausmą jautė 73,9 proc. suaugusiųjų ir 58,8 proc. vaikų. Vertinant psichinę sveikatą, buvo nustatyta, kad nerimą jaučia 18,8 proc. suaugusiųjų ir 8,1 proc. vaikų. Depresijos simptomus patyrė 10,5 proc. suaugusiųjų ir 1,9 proc. vaikų. Suaugusiųjų gyvenimo kokybė EQ-5D buvo įvertinama vidutiniškai 0,71 balo (0,66 – 0,77). Vaikų atveju – 0,65 (0,50 – 0,70). Tyrimo autoriai pabrėžė: nors vaikų grupėje buvo dažniau taikoma profilaktika negu suaugusiųjų, tačiau metinis kraujavimo dažnis buvo padidėjęs ir suaugusiųjų, ir vaikų amžiaus grupėse (3,36 ir 3,62 atitinkamai). Suaugusiųjų grupėje sąnariai – taikiniai buvo pažeisti dvigubai dažniau negu vaikų grupėje: 35,7 proc. palyginti su 16,6 proc. (≥ 1 sąnarys – taikiny). Vidutinio sunkumo hemofilija sergančių suaugusiųjų, gavusių profilaktinę ir kitą režimą, grupėje atitinkamai 37,5 proc. ir 22,4 proc.; sunkios hemofilijos atveju – 42,7 proc. ir 45,5 proc. atitinkamai. Vidutinio sunkumo hemofilijos vaikų grupėje buvo nustatyta sąnarių – taikinių 17,6 proc. tiems, kuriems buvo taikyta profilaktika ir 4,8 proc. vaikų, gavusių kitokį režimą. Esant sunkiai hemofilijai – 21,7 proc. ir 15,6 proc. atitinkamai. Autoriai pastebi, kad rezultatai buvo panašūs tarp

vidutinio sunkumo ir sunkios ligos grupių bei taikant profilaktinę terapiją ir gydant kitais būdais. Tačiau vaikų grupės rezultatai šiais atvejais buvo geresni negu suaugusiųjų. Autoriai pabrėžia, kad nepriklausomai nuo ligos sunkumo ligos sunkumai buvo susiję su lėtiniu skausmu, nerimu, depresija ir neigiama įtaka gyvenimo kokybei (69).

Kavaklı ir kt. (2021) atliko studiją, kurioje dalyvavo gaunantys profilaktiką 73 sunkios formos hemofilija sergantys vyrai: vaikų grupėje (6 – 18 m.) 47,9 proc., suaugusiųjų grupėje (19 – 70 m.) 52,1 proc. Vaikų grupėje per 12 mėnesių stebimąjį laikotarpį nebuvo reikšmingo HJHS ir HEAD-US balų padidėjimo. Vaikų grupėje reguliariai taikoma profilaktinė terapija efektyviai sulėtino artropatijos progresavimą. Pradedant tyrimą suaugusiųjų vidutinis HJHS įvertis buvo $17,96 \pm 12,55$, 12 mėnesį siekė $22,43 \pm 15,4$ ($p = 0,017$). HEAD-US rezultatų vidutinis balas pradedant gydymą ir 12 mėnesį buvo atitinkamai $17,3 \pm 8,96$; $19,78 \pm 10,34$ ($p = 0,006$). Pettersson vidutinis balas pradžioje ir pabaigoje atitinkamai siekė $28,29 \pm 13,94$ ir $29,71 \pm 13,7$ ($p = 0,041$). Suaugusių pacientų grupėje reikšmingai padidėjo HJHS, HEAD-US ir Pettersson balai.

Lentelė nr. 10. Tyrimų pagrindinių rezultatų ir išvadų lentelė.

Nr.	Autorius (-iai), metai, vieta	Imtis	Vertinimo instrumentai	Pagrindiniai rezultatai, išvados
1	Baek HJ ir kt., 2020 m., Pietų Korėja	605	EQ-5D-3L; Haemo-QoL; Haemo-A-QoL (HRQoL).	Prastesnė gyvenimo kokybė susijusi su vyresniu amžiumi. Terapijos taikymas tik epizodiškai buvo susijęs su prastesne gyvenimo kokybe.
2	Cortesi Pa ir kt., 2022 m., Italija	120 suaugusiųjų, 94 vaikų atstovai	EQ-5D-5L; EQ-5D-Y.	Daugiau nei 40 proc. dalyvių nurodė, kad kasdienį gyvenimą reikšmingai riboja kraujavimo rizika. Vaikų grupėje buvo dažniau taikoma reguliari profilaktika negu suaugusiųjų (71,2 proc.; 84,8 proc.). Kraujavimų per paskutinius 6 mėn. daugiau patyrė suaugusieji negu vaikai (47,5 proc.; 32,1 proc.). Artropatija pasireiškė suaugusiesiems daug dažniau negu vaikams (66,1 proc.; 9,0 proc.). Apie lėtinį skausmą

				pranešė daugiau suaugusiųjų (37,2 proc.) negu vaikų (8,2 proc.).
3	Fornari A ir kt., 2024, Italija	120 suaugu siujų, 94 vaikų atstovai	EQ-5D-5L; EQ- 5D-Y; EQ-VAS.	Suaugę pacientai pranešė apie žymų pablogėjimą daugelyje psichosocialinių aspektų, įskaitant darbo veiklą, santykius su šeimos nariais ir socialinius santykius. Vaikų atstovų rezultatai buvo geresni visais tyrimo aspektais. Suaugusieji, kuriems buvo taikyta profilaktinė krešėjimo koncentratų terapija, jautė mažesnę ligos poveikį gyvenimo kokybei negu tie, kuriems buvo taikyta tik epizodiškai.
4	Prasetyo M ir kt., 2021 m., Indonezija	20	HEAD-US; HJHS.	Teigiama koreliacija tarp HEAD-US ir HJHS balų ($p=0,05$; $r=0,65$). HEAD-US vertinimas turi papildomos vertės aptinkant anatominius sąnarių pokyčius iki kliniškai stebimų pakitimų.
5	Tat NM ir kt., 2020 m., Turkija	41	HJHS; VAS; judesio amplitudė; raumenų jėga.	Raumenų jėgos sumažėjimas didesnis viršutinėje nei apatinėje galūnėje. Tiems, kuriems buvo nustatyta vienpusė alkūnės artropatija ($N = 11$), lenkiamųjų ir tiesiamųjų raumenų jėga ($p = 0,041$ ir $p = 0,021$ atitinkamai) buvo reikšmingai sumažėjusi palyginti su neturinčia atropatijos puse. Tiesiamųjų raumenų jėgos silpnumas gerai koreliavo su HJHS indeksu vertinant alkūnės ($r = 0,599$), kelio ($r = 0,576$) ir čiurnos sąnarių ($0,606$) ($p < 0,01$).
6	Wang W ir kt., 2024 m., Kinija	185	SF-36; CHO- KLAT; HEAD- US-C; HJHS.	Kelio ir čiurnos sąnariai buvo labiausiai pažeisti. Bendras HJHS balas didėjo su amžiumi ($p = 0,001$). Sąnarių pažeidimai

				dažniau pasireiškė vyresniems pacientams ($p < 0,05$). Buvo nustatyta HJHS ir HEAD-US-C rezultatų koreliacija ($r = 0,542$, $p < 0,001$). Šie du instrumentai gali papildyti vienas kitą sąnarių būklės įvertinime. Pacientai, gavę prevencinę terapiją, surinko didesnius fizinio komponento ($p = 0,023$), psichinio komponento ($p = 0,033$) ir bendrus SF-36 balus ($p = 0,021$). CHO-KLAT 2.0 balai neigiamai koreliavo su amžiumi.
7	Aguilar Rodríguez M ir kt., 2024 m., Ispanija	102	HJHS; US; HAL; A36-HaemoQoL.	Reguliarią profilaktiką gavusių sergančių hemofilija asmenų HJHS koreliavo su psichine ir socialine būkle. Fizinė būklė koreliavo su emocine, psichine ir socialine būkle. Gyvenimo kokybę labiausiai veikiantis veiksnys – pačių pacientų suvokimas apie savo funkcionalumą (kartu su patirtais kraujavimais per paskutinius metus ($R^2 = 0,61$)).
8	Ucero Lozano R, ir kt., 2021 m., Ispanija	83	36-SF; VAS; HJHS; skausmo katastrofizavimo skalė.	Hemofilija sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra prastesnė nei Ispanijos gyventojų. Su gyvenimo kokybės blogesniu įvertinimu labiausiai susiję pagrindiniai veiksniai tokie kaip skausmas, kineziofobija ir skausmo katastrofizmas, taip pat ir klinikiniai veiksniai – hemofilijos sunkumas ir vaistų nuo skausmo vartojimas. Liga turėjo įtakos psichosocialiniam dėmeniui. Sąnarių būklė, alkūnės sąnario pažeidimo lygmuo neigiamai koreliavo su psichinės sveikatos įverčiais. Alkūnės sąnario pažeidimo balai

				neigiamai koreliavo su socialinio funkcionavimo įverčiais.
9	Torres L ir kt., 2023 m., Kolumbija	25	PROBE; EQ-5D VAS.	Blogiausia sveikatos būklė atspindėjo EQ-5D-5L skausmo – diskomforto srityse ir įprastose veiklose. 64 proc. teigė turėję sveikatos problemų per paskutinius 12 mėnesių, daugiausia jų – hemartrozės skirtinguose sąnariuose. 88 proc. prireikė medikamentų nuo skausmo pastaraisiais metais. Ūminį skausmą patyrė 80 proc. apklaustųjų.
10	Zhang L ir kt., 2023 m., Kinija	373 HA vaikai iki 18 m.	HRQoL; EQ- VAS; EQ-5D-5L	Taikant profilaktinę terapiją palyginti su tik epizodine būklės korekcija, vaikams pasitaiko mažiau kraujavimų per metus, rečiau pasireiškia lėtinis skausmas.
11	Bardolia DD ir kt., 2024 m., Indija	52	Beko depresijos klausimynas; nerimo klausimynas; Holmes ir Rahe socialinio prisitaikymo vertinimo skalė; COPE (įveikos strategijų) klausimynas.	Apie 41 proc. asmenų sirgo depresija, o 26,92 proc. asmenų turėjo nerimo bruožų. 69 proc. apklaustųjų patyrė nerimą, susijusį su stresine situacija. Apie 50 proc. asmenų buvo nustatyta, kad jie yra jautrūs su stresu susijusioms ligoms. Susituokę pacientai patyrė daugiau streso palyginti su nevedusiais. Teigiama interpretacija ir augimas neigiamai koreliavo su nerimu, į vengimą orientuotas įveikos būdas nukreipiant dėmesį nuo stresoriaus – teigiamai.
12	Günyel B ir kt., 2024 m., Turkija	39	HEAD-US; HJHS-2.1; EQ-	Nustatytas reikšmingas skirtumas tarp HEAD-US ir sunkios bei tarp HEAD-US ir nesunkios hemofilijos. Rezultatai buvo

			5D/EQ-VAS; Haemo-QoL.	analizuoti padalijus pacientus į dvi grupes pagal EQ-5D klausimyno rezultatus: reikšmingai skyrėsi jokių nusiskundimų neturinčios ir turinčios nusiskundimų grupių Haemo-QoL balai ($p = 0,001$). HEAD-US ir HJHS įrankiai turėtų būti naudojami kartu.
13	Chowdary P. ir kt., 2024 m.	468 CHESS II; 691 CHESS PAEDs	CHESS II; CHESS PAEDs.	Suaugusiųjų grupėje sąnariai – taikiniai buvo pažeisti dvigubai dažniau negu vaikų grupėje: 35,7 proc. palyginti su 16,6 proc. (≥ 1 sąnarys – taikinis). Vertinant psichinę sveikatą, buvo nustatyta, kad nerimą jaučia 18,8 proc. suaugusiųjų ir 8,1 proc. vaikų. Depresijos simptomus patyrė 10,5 proc. suaugusiųjų ir 1,9 proc. vaikų. Rezultatai buvo panašūs tarp vidutinio sunkumo ir sunkios ligos grupių bei taikant profilaktinę terapiją ir gydant kitais būdais. Tačiau vaikų grupės rezultatai šiais atvejais buvo geresni negu suaugusiųjų.
14	Kavaklı K ir kt., 2021 m., Turkija	73	HJHS; Pettersson balas; HEAD-US.	Vaikų grupėje per 12 mėnesių stebimąjį laikotarpį nebuvo reikšmingo HJHS ir HEAD-US balų padidėjimo, tačiau nustatyta, kad profilaktinė terapija efektyviai sulėtino artropatijos progresavimą. Suaugusių pacientų grupėje reikšmingai padidėjo HJHS, HEAD-US ir Pettersson balai.

6. DISKUSIJA

Vienas esminių tyrimo radinių – nusiskundimų sveikatos būkle turinčių pacientų, sergančių hemofilija, gyvenimo kokybė buvo prastesnė. Analizuoti tyrimai parodė, kad sergant hemofilija svarbūs ir fizinis, ir psichologinis, ir socialinis dėmenys. Įtrauktuose tyrimuose reabilitacinis poveikis nebuvo

tiesiogiai nagrinėtas trumpalaikėje perspektyvoje, tačiau buvo vertinama gyvenimo kokybė, atspindinti ilgalaikius pacientų rezultatus. Gyvenimo kokybės suprastėjimui svarbi blogesnė sąnarių būklė, kuri nustatoma segant šia lėtine liga. Kartu įtaką daro tokie veiksniai kaip kraujavimas į sąnarius, skausmas, įprastų kasdienių ir fizinių veiklų ribojimas. Progresuojanti hemofilinė artropatija daro įtaką blogesniai kasdieniam funkcionalumui. Įvairių autorių duomenimis, labiausiai paveikti buvo kelio ir (ar) čiurnos sąnariai (Tat, Prasetyo, Wang). Dažniau pažeisti sąnariai suaugusiųjų grupėje negu vaikų (Cortesi, Chowdary). Taikant tik epizodinę būklės korekciją, gyvenimo kokybė taip pat vertinta prasčiau, o reguliari profilaktika – susijusi su geresne gyvenimo kokybe (Baek, Wang, Cortesi, Zhang Kavaklı). Tam pritariama ir Kavaklı atliktoje studijoje – vaikų grupėje reguliariai taikoma profilaktinė terapija efektyviai sulėtino artropatijos progresavimą. Prastesnę ligos eigą galima pastebėti dėl to, kadangi suaugę vyresnio amžiaus pacientai jau sirgo hemofilija, kai profilaktinė terapija dar nebuvo standartas. Vaikų grupių pacientams profilaktinis režimas buvo pradėtas anksčiau, o suaugusiųjų liga labiau pažengusi. Suaugę buvo pradėti reguliariai prižiūrėti vėliau, kai jau buvo padaryta žala sąnariams. Skausmas – vienas pagrindinių simptomų (Cortesi, Fornari, Uceró – Lozano, Chowdary). Zhang nustatė, kad profilaktinis reguliarus režimas padeda skausmo išvengti. Vis dėlto, buvo prieštaravimų: pagal Chowdary, nors vaikų grupėje buvo dažniau taikoma profilaktika negu suaugusiųjų, tačiau metinis kraujavimo dažnis buvo padidėjęs ir suaugusiųjų, ir vaikų amžiaus grupėse. Kraujavimas – vienas svarbiausių gyvenimo kokybei įtaką darančių veiksnių – jų patyrė daugiau suaugę pacientai, ir tie, kuriems buvo nustatyta sunki hemofilija (Zhang, Cortesi). Amžius yra vienas pagrindinių veiksnių, darančių įtaką prastesnei gyvenimo kokybei – tyrimų metu buvo nustatyta, kad prastesnė gyvenimo kokybė sergant hemofilija yra susijusi su amžiumi (Baek, Cortesi, Wang). Bendrai psichinė ir fizinė sveikata tų, kuriems buvo taikyta profilaktika, buvo geresnė nei tų, kurie gavo tik epizodinę būklės korekciją. Galima pastebėti, kad Uceró – Lozano tyrtoje suaugusiųjų populiacijoje didžiajai daugumai pacientų buvo taikyta tik epizodinė būklės korekcija. Hemofilija paveikia ir psichosocialinę dėmenį. Pacientai jaučia depresijos simptomų, nerimą, jų psichinė būklė yra suprastėjusi (Fornari, Bardolia, Rodríguez, Uceró – Lozano, Chowdary) bei patiria ribojimų socialiniame gyvenime – reikalingas darbo, mokymosi įstaigos pritaikymas, socialinių santykių sunkumai (Fornari, Rodríguez). Apibendrinant, atlikta literatūros straipsnių analizė parodo, kad gyvenimo kokybė yra susijusi su skirtingais biologiniais, psichologiniais ir socialiniais veiksniais. Rezultatai gali geriau padėti suprasti hemofilijos poveikį ja sergantiems žmonėms. Svarbu ligos eigą sekti, stengtis išvengti kraujavimų, ligai progresuojant galinčių sukelti sąnarių pažeidimų ir bloginti gyvenimo kokybę. Taip pat analizėje parodoma profilaktikos svarba,

norint sumažinti sąnarių pažeidimus. Ši analizė turėjo apribojimų, galėjusių padaryti įtakos rezultatų interpretacijai. Dalies tyrimų imtis buvo nedidelė (Prasetyo, Tat, Torres, Günyel). Dalies tyrimų metodologinė dalis silpnesnė dėl nepakankamo statistinės analizės metodų aprašymo (Chowdary, Fornari, Cortesi).

7. IŠVADOS

1. Gyvenimo kokybei įtaką daro fiziniai veiksniai: kraujavimas į sąnarius, progresuojantys sąnarių pažeidimai, skausmas. Kasdienių veiklų ribojimai, sumažėjęs funkcionalumas susijęs ir su socialiniu funkcionavimu. Socialiniai veiksniai kaip darbo, mokymosi įstaigos pritaikymas, nedarbas, socialiniai santykiai, parama iš artimųjų ir specialistų daro įtaką gyvenimo kokybei sergant hemofilija. Taip pat svarbūs psichologiniai veiksniai: paties paciento ligos suvokimas, nerimas, emocinė būklė – stresas, depresija.
2. Profilaktinė terapija yra susijusi su retesniu kraujavimu į sąnarius, geresne sąnarių būkle ir geresne gyvenimo kokybe.
3. Amžius yra susijęs su gyvenimo kokybe: vaikų grupėje ji vertinama geriau negu suaugusiųjų grupėje.

8. REKOMENDACIJOS

1. Ankstyva hemofilijos diagnostika.
2. Profilaktinės terapijos prieinamumas ir taikymas.
3. Reguliarus sąnarių būklės vertinimas validuotais instrumentais.
4. Fizinis aktyvumas, reabilitacija.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2024 [Internet]. 2025. p. 14,17. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2588.pdf>
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26(S6):1–158. doi:10.1111/hae.14046

3. Castaman G, Davide M. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. Vol. 104. 2019;104(9):1702–9. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093>
4. Günyel B, Bulakçı M, Başkent G, Üzüvar A. The Health-Related Quality of Life scores and joint health in children and young adults with hemophilia. Turk J Pediatr. 2024;66(6):737–45. doi:<https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2024.5195>
5. World Federation of Hemophilia. What is Hemophilia? [Internet]. 2023. p. 4. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1324.pdf>
6. Šaulytė-Trakymienė S, Kryžauskaitė L, Rascon J. Hemofilijos diagnostikos, gydymo ir stebėsenos metodika [Internet]. p. 6,7. Available from: <https://www.santa.lt/uploads/Hemofilijos.PDF>
7. Crudele J. Adeno-associated viral vector-driven expression of coagulation proteins for treatment of hemophilias and cancer. 2015 Jan 1.
8. Hashem F, Bladen M, Carroll L, Dodd C, Drechsler WI, Lowery D, et al. Protocol for a feasibility randomised controlled trial of a musculoskeletal exercise intervention versus usual care for children with haemophilia. BMJ Open. 2019;9(e029474). doi:10.1136/bmjopen-2019-029474
9. Yin S, Njai R, Barker L. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. Population Health Metrics. 2016;14(22). doi:<https://doi.org/10.1186/s12963-016-0091-3>
10. Rodriguez-Merchan E. Articular Bleeding (Hemarthrosis) in Hemophilia An Orthopedist's Point of View Second edition. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008;23. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1155.pdf>
11. Šaulytė-Trakymienė S. Sąnarių pažeidimo dėl kraujavimo vertinimas hemofilija sergantiems vaikams taikant skirtingus gydymo būdus. Vilniaus universitetas; 2013.
12. Plut D, Kotnik BF, Zupan IP, Kljucsek D, Vidmar G, Snoj Z, et al. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. Radiology and Oncology. 2019;53(2):178–86. doi:10.2478/raon-2019-0027

13. Kovač K, Caktaš IL, Kalebota N, Perić P. Hemophilic Arthropathy—Pathophysiology and Advances in Treatment. *Rheumato*. 2025;5(2):5. doi:10.3390/rheumato5020005
14. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *JCM*. 2017 Jun 25;6(7):63. doi:10.3390/jcm6070063
15. Van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021 Feb;27(S3):96–102. doi:10.1111/hae.14025
16. Fornari A, Antonazzo IC, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, et al. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: The results of an Italian survey. *Haemophilia*. 2024 Mar;30(2):449–62. doi:10.1111/hae.14926
17. Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8;196(4286):129–36. doi:10.1126/science.847460
18. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995 Nov;41(10):1403–9. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
19. Cella DF. Methods and problems in measuring quality of life. *Support Care Cancer*. 1995;3:11–22. doi:https://doi.org/10.1007/BF00343916
20. Scaturro D, Benedetti MG, Lomonaco G, Tomasello S, Farella MGG, Passantino G, et al. Effectiveness of rehabilitation on pain and function in people affected by hemophilia. *Medicine*. 2021 Dec 17;100(50):e27863. doi:10.1097/MD.00000000000027863
21. Division of Physiotherapy and Rehabilitation, Institute of Graduate Studies, Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey, Atay C, Tarakci E, Division of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul University-Cerrahpasa Faculty of Health Science, Istanbul, Turkey, Yeldan I, Division of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul University-Cerrahpasa Faculty of Health Science, Istanbul, Turkey, et al. The Effects of Exercise Training on Physical Activity Level, Daily Living Activities, and Participation in Children with Hemophilia. *Turk Arch Pediatr*. 2023 May 3;58(3):274–81. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2023.22226

22. Keshavarz F, Karimi Z, Malekzadeh M, Bordbar M, Zoladl M. The Effect of FRIENDS Educational Program on Resilience and Health-related Quality of Life in Adolescents with Hemophilia. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2025 Sep;30(5):726–31. doi:10.4103/ijnmr.ijnmr_142_24
23. Įsakymas dėl Medicininės reabilitacijos įstaigų (padalinių) veiklos specialiųjų reikalavimų aprašo patvirtinimo [Internet]. 2022 Apr 5. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/015d4c40b4b311ec9f0095b4d96fd400/asr>
24. Chen Y, Cheng SJ, Thornhill T, Solari P, Sullivan SD. Health care costs and resource use of managing hemophilia A: A targeted literature review. *JMCP*. 2023 Jun;29(6):647–58. doi:10.18553/jmcp.2023.29.6.647
25. Chiu AS, Blanchette VS, Barrera M, Hilliard P, Young NL, Abad A, et al. Social participation and hemophilia: Self-perception, social support, and their influence on boys in Canada. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Dec;5(8):e12627. doi:10.1002/rth2.12627
26. Gualtierotti R, Tafuri F, Arcudi S, Solimeno PL, Acquati J, Landi L, et al. Current and Emerging Approaches for Pain Management in Hemophilic Arthropathy. *Pain Ther*. 2022 Mar;11(1):1–15. doi:10.1007/s40122-021-00345-x
27. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/> PubMed PMID: 31869071.
28. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018 Feb;9(2):49–61. doi:10.1177/2040620717746312 PubMed PMID: 29387330; PubMed Central PMCID: PMC5768270.
29. Dolan G, Benson G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Reviews*. 2018 Jan;32(1):52–60. doi:10.1016/j.blre.2017.08.007
30. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, Van Vulpén LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands

- 2001–2018. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Mar;19(3):645–53. doi:10.1111/jth.15182
31. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc*. 2006 Nov;72(9):827. PubMed PMID: 17109803.
 32. Hoang T, Dowdy RAE. Review of Inherited Coagulation Disorders. *Anesth Prog*. 2024 Jul 8;71(2):87–95. doi:10.2344/anpr-71-2_continuing_edu PubMed PMID: 39503138; PubMed Central PMCID: PMC11259365.
 33. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1;11(4):319–27. PubMed PMID: 29340130; PubMed Central PMCID: PMC5767294.
 34. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/> PubMed PMID: 31424847.
 35. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–16. doi:10.1155/2014/781857
 36. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014 Sep;58(5):515–23. doi:10.4103/0019-5049.144643
 37. Al-Amer OM. The role of thrombin in haemostasis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2022 Apr;33(3):145–8. doi:10.1097/MBC.0000000000001130
 38. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2014 Oct;5(5):168–80. doi:10.1177/2040620714550573

39. Salen P, Babiker HM. Hemophilia A. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470265/> PubMed PMID: 29261993.
40. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *JBM*. 2022 Oct;Volume 13:589–601. doi:10.2147/JBM.S343924
41. Solimeno L, Luck J, Fondanesche C, McLaughlin P, Narayan P, Sabbour A, et al. Knee arthropathy: when things go wrong. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(s4):105–11. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02834.x
42. Leuci A, Dargaud Y. Blood-Induced Arthropathy: A Major Disabling Complication of Haemophilia. *JCM*. 2023 Dec 30;13(1):225. doi:10.3390/jcm13010225
43. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, Pollio B, Di Minno DMN. Mild and Moderate Hemophilia A: Neglected Conditions, Still with Unmet Needs. *JCM*. 2023 Feb 8;12(4):1368. doi:10.3390/jcm12041368
44. Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FPJG. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008 Dec;143(5):632–40. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07386.x
45. Lafeber FPJG, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(s4):3–9. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01732.x
46. Forsyth A, Blamey G, Lobet S, McLaughlin P. Practical Guidance for Non-Specialist Physical Therapists Managing People with Hemophilia and Musculoskeletal Complications. *Health*. 2020 Jan 1;12:158–79. doi:10.4236/health.2020.122014
47. Berntorp E, Fischer K, Hart D, Mancuso M, Stephensen D, Shapiro A, et al. Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Jun 1;7:45. doi:10.1038/s41572-021-00278-x

48. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Sep;19(9):2112–21. doi:10.1111/jth.15444
49. Dargaud Y, Lobet S, Roussel N, Valentino LA. Unmet needs in hemophilic arthropathy. *Blood Reviews*. 2025 Nov;74:101304. doi:10.1016/j.blre.2025.101304
50. Rodríguez-Merchán E. Articular Bleeding (Hemarthrosis) in Hemophilia An Orthopedist's Point of View. *TREATMENT OF HEMOPHILIA* [Internet]. 2008;(23). Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1155.pdf>
51. Foubert A. Gaining insight into the complexity of pain in people with haemophilia from a biopsychosocial perspective. UCL-Université Catholique de Louvain; 2023.
52. Ay Tuncel D, Şaşmaz Hİ, Antmen B. Outcome and Predisposing Factors for Intracranial Hemorrhage in Turkish Children with Hemophilia. *JCM*. 2025 Jan 22;14(3):689. doi:10.3390/jcm14030689
53. Zanon E, Pesca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfusion*. 2019 Feb 4;(Blood Transfusion-5 2019 (September-October)):378–84. doi:10.2450/2019.0253-18
54. Sharma Poudyal B, Neupane N, Neupane S, Kouides P. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Nepal: Challenges and future direction. *Haemophilia*. 2021 Sep;27(5). doi:10.1111/hae.14371
55. Singleton TC, Keane M. Diagnostic and therapeutic challenges of intracranial hemorrhage in neonates with congenital hemophilia: a case report and review. *Ochsner Journal*. 2012;12(3):249–53.
56. Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, Mathias M, Payne J, Richards M, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia*. 2018 Jul;24(4):641–7. doi:10.1111/hae.13461

57. Forsyth A, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper D, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Preference and Adherence*. 2015 Oct;9:1549. doi:10.2147/PPA.S87659
58. Witkop M, Neff A, Buckner TW, Wang M, Batt K, Kessler CM, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):556–65. doi:10.1111/hae.13214
59. Santoro C, Di Minno MND, Corcione A, Di Minno G, Martinelli M, Mancuso ME, et al. Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement. *Blood Reviews*. 2022 Jan;51:100885. doi:10.1016/j.blre.2021.100885
60. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. Mayne ES, editor. *PLoS ONE*. 2021 Apr 7;16(4):e0248952. doi:10.1371/journal.pone.0248952
61. Wang W, Xu L, Wu J, Liu W, Jin J, Huang J, et al. Clinical analysis and quality of life survey of hemophilia B patients in the central and western regions of China. *Front Pediatr*. 2024 May 9;12:1366990. doi:10.3389/fped.2024.1366990
62. Rodríguez MA, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías-Vericat JE, Bonanad S, Querol F, et al. Mental, emotional and social dimensions of quality of life and their relationship with physical and functional status in adults with haemophilia. *Thrombosis Research*. 2024 Dec;244:109181. doi:10.1016/j.thromres.2024.109181
63. Tat NM, Tat AM, Can F, Antmen B, Öner AF. Muscle strength and joint health in children with hemophilia: a cross-sectional study. *Turk J Pediatr*. 2020 Aug 25;62(4):606–13. doi:10.24953/turkjpmed.2020.04.010
64. Ucero-Lozano R, López-Pina JA, Ortiz-Pérez A, Cuesta-Barriuso R. Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study. *BMC*

- Musculoskelet Disord. 2021 May 15;22(1):448. doi:10.1186/s12891-021-04319-0 PubMed PMID: 33992116; PubMed Central PMCID: PMC8126122.
65. Torres L, Peñuela O, Forero MDR, Satizabal J, Salazar X, Benavides D, et al. Quality of life, self-reported outcomes and impact of education among people with moderate and severe hemophilia A: An integrated perspective from a Latin American country. Miesbach W, editor. PLoS ONE. 2023 Jul 6;18(7):e0287972. doi:10.1371/journal.pone.0287972
 66. Zhang L, Zhang P, Chen W. Treatment regimens, patient reported outcomes and health-related quality of life in children with moderate and severe hemophilia A in China: using real-world data. Orphanet J Rare Dis. 2023 Aug 4;18(1):232. doi:10.1186/s13023-023-02835-x
 67. Hakimi Z, Ghelani R, Bystrická L, Kragh N, Marquis P, Nazir J, et al. Patient Experience of Living With Hemophilia A: A Conceptual Model of Humanistic and Symptomatic Experience in Adolescents, Adults, and Children. J Health Econ Outcomes Res. 2024;11(2):95–102. doi:10.36469/001c.123374 PubMed PMID: 39479556; PubMed Central PMCID: PMC11523570.
 68. Bardolia DD, Mehta RY, Dave KR, Nemlekar SS. Coping Patterns and Psychosocial Distress in Hemophilia Patients: A Cross-sectional Study from South Gujarat, India. Annals of Indian Psychiatry. 2024 Jan;8(1):38–44. doi:10.4103/aip.aip_160_22
 69. Chowdary P, Ofori-Asenso R, Nissen F, Grazi EF, Aizenas M, Moreno K, et al. Disease Burden, Clinical Outcomes, and Quality of Life in People with Hemophilia A without Inhibitors in Europe: Analyses from CHES II/CHES PAEDs. TH Open. 2024 Apr;08(02):e181–93. doi:10.1055/s-0044-1785524
 70. Cortesi PA, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, Ceresi N, et al. Haemophilia management and treatment: An Italian survey on patients', caregivers' and clinicians' point of view. Haemophilia. 2022 Mar;28(2):254–63. doi:10.1111/hae.14504
 71. Alviz-Amador A, Tarón-Dunoyer A, Díaz-Caballero A. Quality of life of hemophiliac patients and satisfaction with their prophylactic treatment in Colombia [Internet]. 2022 Jan 10. doi:10.5281/ZENODO.5834683

72. Baek HJ, Park YS, Yoo KY, Cha JH, Kim YJ, Lee KS. Health-related quality of life of moderate and severe haemophilia patients: Results of the haemophilia-specific quality of life index in Korea. Janssen MF, editor. PLoS ONE. 2020 Sep 3;15(9):e0238686. doi:10.1371/journal.pone.0238686
73. Kavakli K, Özbek SS, Antmen AB, Şahin F, Aytaç ŞS, Küpesiz A, et al. Impact of the HEAD-US Scoring System for Observing the Protective Effect of Prophylaxis in Hemophilia Patients: A Prospective, Multicenter, Observational Study. Tjh. 2021 Jun 2;38(2):101–10. doi:10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0717