

ӘОЖ 615.273.5.03:616.155.514-06

**ГЕМОФИЛИЯЛАРҒА ЗАМАНУИ ҚОЗҚАРАС (ӘДЕБИ ШОЛУ)***К.Т.Байжанова**Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтикалық академия, Шымкент қаласы*

Гемофилиялар – плазмалық ұю факторларының және осы үрдіске қатысатын калликреинкинин жүйесі құрамының тапшылығына немесе молекулярлық кемістігіне байланысты қан ұю жүйесінің гендік бұзылысымен жүретін тұма коагулопатиялар. Ұю факторларына байланысты гемофилияның А (VIII), В (IX) және С (XI) түрлерін ажыратады.

Гемофилияның алғашқы анықталатын орташа жасы дерттің ауыр дәрежесінде 9 ай, орташада – 22 ай құрайды (Нильсон, 1999), яғни гемофилия бірінші рет жиі сәби және өте сирек нәресте кезеңде байқалады. Басқа туа пайда болған коагулопатиялары бар балалармен салыстарғанда гемофилиясы бар нәрестеде кіндіктен қан кетпейді, мелена, кефалогематома не миға қан кетулер табылмайды. Гемофилия бала еңбектеуді, тұруды, жүруді бастаған кезде, әсіресе құлағанда буынға, дерттің ауыр дәрежесінде денеде, іште не баста алып гематомды қан кету белгілері байқалады. Кейде дерттің жеңіл дәрежесінде қан кету тіс жұлу, мұсылман елдерде ұлдарды сүндетке отырғызғанда және т.б. хирургиялық іс-шаралар жасау барысында жасөспірім шақта анықталады.

Гемофилияға қол мен аяқтың ірі буындарына, әсіресе тізе мен шынтаққа, сирек табан-балтыр, иық, жамбасқа қан кету (гемартроз) тән. Неғұрлым гемофилияның ағымы ауыр болса, соғұрлым гемартроз жиі және айқын байқалып, үдемелі артропатия дамуға жағдай жасалады.

Гематома тері астылық, бұлшықет аралық, субфасциальдық және ішперде артылық болады. Қан ұюдың нашарлауы мен қан ағудың ұзару салдарынан гематома біртіндеп үлкейе береді және алып көлемге (құйылған қан көлемі 0,5-тен 2-3 литрге дейін) жетуі мүмкін. Алғашқы қан кету орнынан субфасциальдық және бұлшықет аралық кеңістікпен ағып, қорға жиналады. Ішперде артылық гематома бел аймағының, іштің күрт ауырсынуымен көрінеді, науқас мәжбүр қалыпта (егер гематома оң жақта болса, онда науқас оң бүйірінен бүгіліп) жатады, кейде бұлшықеттің қатаюы, іште ісік тәрізді құрылымы қолға ілінуі байқалады. УДЗ кеткен қан көлемін анықтап береді. Ішперде артылық кеңістікке құйылған қан жарылуы мүмкін, ол іштің күрт ауырсынуымен және қатаюымен білінеді.

Алып гематомада дене қызуы жоғарылайды, қалтырау, қан қысымының төмендеуі, ауыр анемия, қанда лейкоцит санының артуы мен ЭТЖ-нің жоғарылауы байқалады. Гематома кері сіңірілген кезде орташа конъюгирленбеген гипербилирубинемия табылады.

Бүйректен қан кету негізінен ересек науқастарда кездеседі, бірақ ауыр ағымдағы гемофилия кезінде ол балаларда да табылады. Бүйректен қан кету айқын макрогематуриямен, несеп қою қызыл не қоңыр түске боялуымен байқалады. Сонымен қатар зәр шығарудың қиындауымен жүретін дизуриялық құбылыстар, бел, несеппағар не үрпі аймағының ауырсынуы өте жиі анықталады. Әдетте қарқынды кіші дәретке шығуға сезім пайда болады, кейін қан ұйықтары шығады. Дизуриялық құбылыстар гемостатикалық дәрі-дәрмектерді қолданған кезде айқындала түседі. Гемостаздың қалыптасуы несеп шығару жолдарында үлкен қан ұйықтарын түзейді және бүйрек шаншуы күшейеді. Әсіресе ол криопреципитат және аминокепрон қышқылын бірге құю барысында байқалады. Сондықтан қазір бұл емдеу тәсілі қолданылмайды. Көп науқастарда бүйректен қан кету қайталап тұрады.

Субарахноидальды кеңістікке, бас миына және жұлынға қан кету гемофилияда жиі байқалмайды және типтік клиникалық көрініспен (кенеттен қарқынды бас ауру, талып қалу, ми қабықтарының тітіркену белгілері, ми бағанасы зақымданған кезде парездер, тыныс және жүрек ырғағы бұзылыстарының дамуымен) көрінеді. Бұндай қан кетуге әдетте жарақат себеп болады, өздігінен қан кету өте сирек байқалады. Миға қан кетуден науқас қайтыс болауы мүмкін.

Жарақат және операциядан кейінгі ұзақ уақытқа қайталамалы қан кетулер – гемофилияға ерекше тән көрініс. Әдетте гемофилияға қан кету операциядан кейін бірден емес, біршама 30-60 мин, кейде 2-4 сағаттан соң пайда болу тән. Бұл әсіресе іш қуысына операция жасағанда маңызды, себебі операция жасау барысында қан кету айқын болмаса да, кейін іш қуысына көп мөлшерде қан ағу басталуы мүмкін. Сондықтан гемофилиясы бар науқасқа операция жасаған кезде міндетті түрде антигемофильді препараттарды тамырға құю керек. Сонымен қатар гемофилиясы бар науқасқа тамырға, бұлшықетке, тері астына ине шаншу да қан кетуге себеп бола алады, оның алдын алу үшін ине орнын саусақпен 5 мин басып тұрған жөн және ине санын мүмкіндігінше азайтқан дұрыс. Гемофилиялардың ауырлық дәрежесі 1- кестеде берілген.

1- кесте **Гемофилиялардың ауырлық дәрежесі (Н.М. Ананьева және т.б. 2005)**

Ауырлық дәрежесі	VIII не IX фактордың белсендік деңгейі	Сипаттамасы
Жеңіл	5-25 %	Қан кету сирек байқалады, әдетте жарақаттан, операциядан кейін, қарқыны жоғары емес
Орташа	1-5%	Қан кету эпизодтары айтарлықтай жарақат алғанда, хирургиялық іс-

		эректтерде, кейде өздігінен пайда болады
Ауыр	1 % төмен	Болар-болмас жаракатта ауыр қан кету, жиі өздігінен қан ағу байқалады

#### Гемофилия А

Гемофилия А – VIII:C плазмалық ұю факторының (антигемофильдік глобулин А) тапшылығынан не молекулярлық кемістігінен туындайтын ең жиі кездесетін тум болатын геморрагиялық диатез.

Гемофилия А жиілігі әртүрі зиялылардың мәліметтері бойынша шамамен 1 жағдай 5 000 не 10 000 ер адамға кұрайды. Бұл дертпен тек қана ерлер ауырады, ол Х хромосомада орналасқан антигемофильдік глобулин А (VIII:C факторы) синтезін бақылайтын геннің зақымдануынан туындайды. VIII факторының гені орналасқан аймақта 50 жуық мутация мен делециялар анықталған.

Дерттің тасымалдаушысы әйелдер. Егер гемофилиясы бар ер кісі (X1Y) дені сау әйелмен (XX) қосылған кезде, одан дені сау ұлдар (XY) және тасымалдаушы қыздар (XX1) туылуы мүмкін. Бұл қыздар гемофилиямен ауырмайды себебі ақауы бар хромосома міндетін сау хромосома қоса атқарады. Осы тасымалдаушы қыздар (XX1) гемофилиясы бар ұлдарды дүниеге алып келеді және ол 50 % ықтималдықты кұрайды.

Демек, гемофилия анықталған ерлерде шежірені ана жағынан (нағашы атасын, бөлелерін) сұрастырылуы керек.

#### Гемофилия В (Кризмас ауруы)

Гемофилия В – IX факторы (тромбопластиннің плазмалық құрылымы) белсенділігінің тапшылығымен туындаған туа пайда болған геморрагиялық диатез. Дерт рецессивті түрде тұқым қуалайды, негізінен ерлер ауырады, әйелдер тасымалдайды.

IX фактор – бауырда синтезделінетін бір тізбекті гликопротеин, оның молекулярлық салмағы 56 000 дальтон кұрайды. IX фактор гені Х-хромосоманың ұзын иық аймағында орналасады және ол VIII фактор генінің орналасқан жеріне сәйкес келмейді. Қазір IX фактор генінің құрылымы анықталған, ол 8 экзоннан және 7 интроннан тұрады, онда 415 аминқышқылдары бар. IX фактор синтезі үшін К витамині қажет. Белсенді IXa факторы VIIIa факторы және тромбоциттердің фосфолипидтерімен бірге кальций иондарының қатысуымен «геназа» жиынтығын түзіп, бейтарапты Х факторын белсенді Ха түріне айландырады.

Бүгінгі таңда гемофилия В дамуына алып келетін IX факторының әртүрлі (800 науқаста 476 түрлі) мутациясы анықталған. Сондай-ақ геннің спецификалық мутациясы жоқ, әр бір жанұяда өзіндік дара мутациясы байқалады екен.

Гемофилия В – біркелкі ауру емес, оның келесі негізгі түрлерін бар:

гемофилия В<sup>-</sup> сарысуда IX фактор белсендігі төмен және оған антиген болмайды (IX фактор синтезінің күрт бұзылысы); гемофилия В<sup>+</sup> сарысуда IX фактор белсендігі төмен және оған антиген мөлшері қалыпты болады (кеміс IX фактордың өндірілуі); гемофилия BRA<sup>+</sup> не CRM R<sup>-</sup>, сарысуда IX фактор белсендігі айқын төмен және антиген мөлшерінің орташа төмендеуі қосарласып келуі; гемофилия В+М, кеміс IX фактордың әсерінен тіндік тромбопластин жиынтығына және VII факторға тежегіш қаситтің пайда болуы (IX факторының антиген деңгейі қалыпты); гемофилия В<sup>-</sup>М (VII фактор тапшылығымен) – сарысуда IX фактор белсенділігінің төмендеуімен қатар VII фактордың төмендеуі және IX фактор антигеннің болмауымен сипатталады.

Гемофилия В-ның клиникалық көріністері гемофилия А-ға ұқсас, бірақ гемартроздар мен гематомалар сиректеу байқалады. Гемофилия А-мен салыстырған кезде В-ның тежегіш түрлері жиірек кездеседі.

Гемофилия В-ға қан ұю уақыты және плазманың рекальцификация уақытының ұзаруы, протромбиндік пен тромбиндік уақыт көрсеткіштері қалыпты болуына қарамастан белсендірілген бөлшектелген тромбопластиндік уақыттың артуы тән. Тасымалдаушыны анықтау және антенатальдық диагностика қанда IX фактор белсенділігін және оның антиген деңгейін тексеру арқылы іске асады. Нақты дәлелдеу үшін қанның гендік талдауын немесе ДНҚ-типтеуді және кері транскрипциямен жүретін полимераздық тізбектік реакцияны қолдана отырып антенатальдық хорионбиоптатын жасайды.

#### Гемофилия С

Гемофилия С – сарысудағы қан ұюдың XI факторы белсенділігінің тапшылығынан туындайтын тұқым қуалайтын геморрагиялық диатез. Алғашқы рет дертті 1953 жылы Розентал жазды.

XI фактор қан ұюдың ішкі жолын белсендірілуі үшін қажет гликопротеин, оның молекулярлық салмағы 56 000 дальтон кұрайды. Ол бауырда синтезделінеді. XIa фактор және жоғары молекулярлық кининоген (Фитцджеральд-Фложе факторы) қатысуымен XIa фактордың белсенді түрі пайда болады. XIa фактордың белсенді түрі IX факторды белсендіреді. XI фактордың синтезін бақылайтын ген Х-хромосомамен тіркеспеген, ол 4-ші хромосома аймағында орналасады, сондықтан бұл дерт ерлерде де, әйелдерде де кездеседі. Гемофилия С толық емес рецессивті түрде тұқым қуалайтын ауруға жатады. Ол шамамен 1 млн. адамға 1 жағдай жиілікпен таралған. Дерт жиі еврей-ашкеназдарда кездеседі.

Қан ұюдың XI факторының синтезін бақылайтын ген мутациясының салдарынан осы фактордың тапшылығы пайда болады. XI фактор генінің 3 түрлі мутациясы жазылған. Мутацияның бірінші түрінде сплайсингтің – интрондарды жою және экзондарды жетілген м-РНҚ-ға жинау үрдісінің бұзылысы жүреді. Мутацияның екінші түрінде кодонның тоқтауы байқалады (кодон – ол бір аминқышқылы қалдығының полипептидтік тізбекке қосылуына, не транскрипцияның басталуы, не аяқталуы туралы белгіге жауап беретін

жақын орналасқан үш негіздер). Мутацияның үшінші түрінде гендегі аминқышқылының ауыстырылуы болады. Екінші және үшінші түрдегі өзгерістер нәтижесінде қызметі белсенді емес XI фактор түзіледі. Мутацияның екінші түрінде қан кету айқынырақ байқалады.

Гемофилия С-ның клиникалық көрінісі әртүрлі және ол дерттің ауырлық дәрежесіне тәуелді. Оның жасырын, кіші және айқын түрлерін ажыратады.

Жасырын түрі тек жарақатта және операцияда ғана қан кету байқалуымен ерекшеленеді, ал өздігінен қан кету болмайды.

Кіші гемофилия С (жеңіл түрі) кезінде өздігінен қан кету болмайды, бірақ жарақат алғанда, іш қуысына операция, тіс жұлу және ЛОР-мүшелерге іс-әрекеттер жасағанда қан кетулер байқалады.

Айқын түрдегі гемофилия С өздігінен қан кетумен (мұрыннан қан ағу, терідегі геморрагиялар), жарақатта немесе хирургиялық операцияларда көп және ұзақ қан кетумен ерекшеленеді. Айқын түрдегі гемофилия С кезінде ауыр гематомалар және жіті гемартроздар болуы мүмкін.

Әйелдерде гемофилия С меноррагиялармен көрінуі мүмкін, бірақ әдетте босанудан кейін қан кету ешқашан болмайды.

Басым көп клиникалық байқаулар гемофилия А-мен салыстырған кезде гемофилия С біршама жеңіл жүретінін көрсетеді. XI фактор тапшылығы бар науқастардың басым көпшілігінде әдетті жағдайда («силенттік» гемофилия С – дерттің асимптомды түрі), жарақат не операция жасалмаған кезде клиникалық көріністері болмайды.

Гемофилия С кезінде белсендірілген бөлшектелген тромбопластиндік уақыттың ұзарады, сонымен қатар аутокоагуляциялық сынақ айқын бұзылады. Қан сарысуында XI фактор мөлшері және XI фактордың антиген деңгейі күрт төмен немесе жоқ болады.

Гемофилиясы бар науқастарға заманауи антигемофильді препараттарымен емдеу осы дерт кезіндегі өмір сүру ұзақтығын едәуір ұзартты және өмір сапасын арттырды. Соған қарамастан келесі асқынулар кездесуі мүмкін: гематомамен қуыс ағзалардың басылуы және олардың тарылуы (жұтқыншақ, кеңірдек, қан тамырлары, ішектер); гематомаға инфекция түсуі және оның іріңдеуі; гематоманың оссификациясы (рентген суретте анықталады); тірек-қимыл жүйесінің өзгеруі (таю, контрактуалар, ахиллов сіңірінің қысқаруы және т.б.); гемофилияның ингибиторлық түрінің дамуы, ол антиденеге және IgG сыныбына жататын VIII факторы ингибиторының пайда болуынан туындайды. Гемофилияның ингибиторлық түрі VIII факторы бар препараттарды және плазманы жиі қолдану салдарынан дамиды. Созылмалы бүйрек жетіспеушілігіне алып келетін бүйрек амилоидозы (өте сирек); иммундық генездегі орташа айқындылықтағы тромбоцитопения және лейкопения, сирек жағдайда – айқын эозинофилия; VIII факторы бар препараттарды және антигемофильдік плазманы жиі қолдану салдарынан айналымдағы иммундық жиынтықтың пайда болу нәтижесінде гемолиздік анемияның дамуы; екіншілік ревматоидты синдромның дамуы; науқас қан сарысу арқылы вирустық В, С, D, G гепатитті, иммунотапшылықты жұқтыруы.

Қазіргі кезде қажет фактормен орын басу емі гемофилиялардың негізгі емі болып саналады. Ол рекомбинантты VIII факторды қолданғанға (XX ғасырдың 90- жылдары) дейінгі кезеңде қан мен сарысуды құюды жетілдіру барысындағы пайда болды және сарысудан алынған VIII және IX факторлардың тиімді алмастырғыштары. Осы ем нәтижесінде қанмен берілетін асқынулар азайды, науқастар алдын алу еміне қол жеткізді, олардың орташа өмір сүруі ұзарды және оның сапасы таңғажайыпты жақсарды. Қазақстан республикасында бұл науқастарға алдын алу мақсатымен амбулаториялық шарттарда осы дәрілер тегін беріледі.

Бүгінгі таңда гемофилия А-мен зардап шегетін науқастардың 80 %-ы рекомбинантты VIII фактордың препаратын қажет етеді. Гемофилия А-да қолданылатын бір қатар рекомбинантты дәрілер белгілі (2- кесте).

## 2- кесте Гемофилия А науқастарда орын басу емінде қолданылатын дәрілер

VIII фактордың дәрілері	Алыну әдісі, көзі
Рекомбинант (Recombinate)	Бірінші ұрпақтың рекомбинантты дәрісі
Когенат (Kogenate)	Бірінші ұрпақтың рекомбинантты дәрісі
Геликсат (Helixate)	Екінші ұрпақтың рекомбинантты дәрісі
Рефакто (Refacto)	Екінші ұрпақтың рекомбинантты дәрісі
Адват (Advate)	Үшінші ұрпақтың рекомбинантты дәрісі
Моноклат (Monoclate)	Дені сау донордың қан сарысуынан
Гемофил (Hemophil M)	Дені сау донордың қан сарысуынан
Альфанат (Alphanate)	Дені сау донордың қан сарысуынан
Монарк (Monarc)	Дені сау донордың қан сарысуынан
Коат DVI (Koate DVI)	Дені сау донордың қан сарысуынан

Бұл препараттар жоғары технологиялық тәсілдерді қолданып жасалады, онда вирустар белсендігін төмендетіп, қанмен берілетін патогендер тасымалдау қаупі жоққа жеткізілген.

VIII фактордың рекомбинантты дәрілерін негізінен дене салмағын ескере отырып, қажет мөлшерін санап, тамырға егеді. Оны келесі формула көмегімен есептейді:

препарат (ХБ VIII ф) = дене салмағы (кг) x VIII ф қажет мөлшері (%) x 0,5

VIII фактор дәрісінің еңгізу жиілігі дерттің клиникалық көрінісіне тәуелді әр бір жағдайда жеке қарастырылады.

Кейде гемофилия А кезінде десмопрессин не адиуретин қолданылады (олар VIII факторды эндотелийден босатады). Десмопрессинді 0,3 мг/кг мөлшерде 30 минут аралығында тамырға тамшылатып жібереді

Гемофилия В кезінде IX факторы бар бемулин (Австрия), гемофактор (Испания) дәрілерін 40-50 ӘБ/кг мөлшерде қолданылады.

Гемофилия С кезінде жаңа мұздатылған немесе құрғақ плазманы 4-5 мл/кг мөлшерін тамырға құяды. Бірақ орын басу емінің ең күрделі асқынуын естен шығармаған жөн, ол шамамен 30 % науқастарда байқалатын – VIII не IX факторды тежегіш антидененің пайда болуы. Соңғы жылдары бұл асқынумен күресу үшін келесі ем тәсілдері қолданылып жүр: протромбиндік жиынтықтың концентраттары; белсендірілген протромбиндік жиынтықтың концентраттары; рекомбинантты белсендірілген VII фактор.

Қажет жағдайда барлық гемофилияларда келесі гемостатикалық ем жүргізіледі: антигемофилиялық плазма 10-15 мг/кг, тәулігіне 30-50 мг/кг тамырға; жаңа мұздатылған немесе құрғақ плазманы тамырға құю; қажет факторға байытылған криопреципитаты тамырға құю; аминокәпрон қышқылының 5 % ерітіндісінің 100-150 мл тамырға; гематурияда антигемофилиялық препаратты 60-80 ӘБ/кг мөлшерде және преднизолонды 30-60 мг тамырға жібереді, ал аминокәпрон қышқылының ерітіндісін қолдануға болмайды.

Жіті гемартрозда келесі іс-шаралар жүргізіледі: 3-5 күнге буынның физиологиялық қалпында уақытша байлап, ұстап тұру (бірақ 5-7 күннен кейін міндетті түрде емдік дене шынықтыруда бастау қажет, ал 6-9 күннен кейін күштеме жаттығуларды бастап, 11-13- күндері қозғалуға әрекет жасаған жөн, әйтпесе бұлшықеттердің, сіңірлердің атрофиясы және остеоартроз дамуы мүмкін); зақымданған буынды жылытатын ерітінділермен танып тастау; үлкен гемартроздарда буыннан қанды ертерек алып тастау (ауырсынуды басу, буын ішінде қан ұюын тоқтату, шеміршектің бұзылуын шектеу және остеоартроз үдеуін тоқтату мақсатымен); қажет фактормен орын басу терапиясын 15-20 ӘБ/кг мөлшерде 3-6 күн жүргізеді, ал ауыр жағдайда дәрінің мөлшерін 35-40 ӘБ/кг дейін көбейтеді; буыннан қан алынғаннан кейін буынға преднизолон еңгізу сұрағы кәзіргі кезде пікір таластыратын жағдай болып тұр.

#### ӘДЕБИЕТТЕР

1. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных. Гемофилия // Пробл. Стандартизации в здравоохранении. 2006, №3, С. 18-74.
2. Гематология: Новейший справочник/ Под редакцией К.М. Абдукадырова. – Санкт-Петербург, 2004, 928 с.
3. Болезни системы крови. Справочник С.А. Гусева, В.П. Вознюк- Мед.пресс-информ, 2004
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М., 2005, 227 с.
5. Спичак И.И., Жуковская Е.В., Башарова Е.В. и др. Влияние современной заместительной терапии на качество жизни детей больных гемофилией А // Гематол. и трансфузиол., 2009, №2, С.27-31 Суханова Г.А., Стуров В.Г. Структура и функции фибриногена. Наследственные дисфибриногенемии // Гематол. и трансфузиол., 2008, №4, С. 24-28.
6. Копылов К.Г. Фактор жизни. Геминформ 2001, №4, С. 12-14.
7. Полянская Т.Ю. Современные представления о патогенезе, профилактике и лечении гемофилии, осложненной развитием ингибитора // Гематол. и трансфузиол., 2002, №3, С. 38-42.
8. Якунина Л.Н., Лаврентьева Н.Н., Агеева Э.В. и др. Купирование кровотечений у больных с наследственной и приобретенной формами гемофилии // Гематол. и трансфузиол., 2003, №4, С.40-44.
9. Ананьева Н.М., Лакруа-Демаж С., Ованесов М.В. и др. Ингибиторы при гемофилии А // Гематол. и трансфузиол., 2005, №5 С. 29-34.
10. Ананьева Н.М., Лакруа-Демаж С., Ованесов М.В. и др. Ингибиторы при гемофилии А // Гематол. и трансфузиол., 2005, №6 С. 21-30.
11. Lippert B., Berger K., Berntorp E. et al. European Haemophilia Economic Study Group. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a gross-national assessment. *Pediatr. Blood Cancer* 2006; 47 (3): 305-311.
12. Fischer K., Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia* 2003; 9(4): 376-381.
13. Barr R.D., Furlong W., Horsman J. Evidence about HUI and haemophilia in response to Young et al. How well does the Canadian haemophilia outcomes-kids' life assessment tool (CHOKLAT) measure the quality of life of boys with Haemophilia?. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 49 (7):1047-1048.
14. Klinge J., Ananyeva N.M., Hauser C.A., Saenko E.L. Haemophilia A – from basic science to clinical practice // *Semin. Thromb. Hemost.*, 2002, Vol. 28, P. 309-322.
15. Mannucci P.M. Haemophilia: treatment options in the twenty-first century // *J.Thromb. Haemost.*, 2003, Vol.1., P.1349-1355.
16. Ananyeva N.M., Klinge J., Darr F. et al. Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison // *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2004, Vol. 5, P. 1061-1070.