

Национальное Гематологическое Общество

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению**

ГЕМОФИЛИИ

2014

Под редакцией академика В.Г. Савченко

Авторы: Зозуля Н.И.¹, Свирин П.В.³

Экспертный совет:

Савченко В.Г.¹, Румянцев А.Г.², Момот А.П.⁶, Давыдкин И.Л.⁵,

Мамаев А.Н.⁶, Петров В.Ю.³, Чернов В.М.², Зоренко В.Ю.¹,

Андреева Т.А.⁴, Вдовин В.В.³, Полянская Т.Ю.¹, Копылов К.Г.²

¹ ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва

² ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва

³ ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва

⁴ Городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург

⁵ НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, г. Самара

⁶ Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Барнаул

Клинические рекомендации утверждены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» в рамках производственного совещания «Конференция: лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» в ноябре 2014.

Содержание

Список сокращений	4
Методология.....	5

Глава 1. Общая информация	9
1.1. Эпидемиология	9
1.2. Клиническая картина.....	10
1.3. Диагностика гемофилии.....	12
Глава 2. Лечение гемофилии.....	13
2.1. Организация лечения	13
2.2. Общие принципы проведения заместительной терапии концентратами факторов.....	17
2.3. Лечение кровотечений (по требованию).....	18
2.4. Профилактическое лечение	21
2.5. Особенности проведения гемостатической терапии в зависимости от локализации кровотечения. ...23	
2.6. Сопутствующая гемостатическая терапия	26
Глава 3. Ингибиторная форма гемофилии.....	27
3.1. Диагностика наличия ингибитора	287
3.2. Лечение по требованию и профилактика при наличии ингибитора.....	29
3.3. Индукция иммунологической толерантности при ингибиторной гемофилии.....	30
Глава 4. Ортопедические осложнения гемофилии	32
4.1. Хронический синовит.....	32
4.2. Хроническая гемофилическая артропатия.....	33
4.3. Псевдоопухоли	34
4.4. Переломы	35
Глава 5. Оперативное лечение больных гемофилией.....	35
5.1. Организация стоматологической помощи	35
5.2. Оперативные вмешательства и проведение инвазивных процедуры.....	36
Глава 6. Общие вопросы при гемофилии	37
6.1. Гемофилия у новорожденных	37
6.2. Проведение лабораторных исследований	37
6.3. Вакцинация	38
6.4. Нежелательная медикаментозная терапия.....	38
6.5. Санаторно-курортное лечение	38
6.6. Обучение пациентов и членов их семей	39
Литература	40

Список сокращений

активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ

антиингибиторный коагулянтный комплекс - АИКК
Бетезда единица - БЕ
гемофилия А - ГА
гемофилия В - ГВ
десмопрессин - DDAVP
день введения - ДВ
желудочно-кишечный тракт - ЖКТ
индукция иммунологической толерантности - ИИТ
компьютерная томография - КТ
магнитно-резонансная томография - МРТ
нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП
протромбиновое время - ПВ
тромбиновое время - ТВ
фактор свертывания крови VIII - FVIII
фактор свертывания крови IX - FIX
фактор свертывания крови XI - FXI
фактор свертывания крови XII - FXII
центральная нервная система - ЦНС

Методология разработки клинических рекомендаций

1. Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $> 0,3$.
- Поиск в электронных базах данных.

2. Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED, MEDLINE, Кокрановской библиотеки. Поиск проводился на глубину более 10 лет.

3. Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
- Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

4. Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой системой убедительности доказательств (табл.1).

5. Методология разработки рекомендаций:

Описание методики анализа доказательств и ^разработки ^рекомендаций

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология должна быть изучена для того,

чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусируется на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивается, как минимум, двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждаются на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (табл.2).

6. Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (табл.2).

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points — GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

7. Методология валидации рекомендаций:

Методы валидации ^рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации.рекомендаций:

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами, которых просят прокомментировать, насколько качественно

интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также проводится экспертная оценка стиля изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций представляются для обсуждения на научных гематологических конференциях Национального гематологического общества и заседаниях Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Изучаются комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизируются и обсуждаются авторским коллективом. При необходимости проводится внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

8. Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами авторского коллектива, для подтверждения того, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Окончательная редакция клинических рекомендаций рассматриваются и утверждаются на заседании Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, и в заключении, на конгрессе (съезде, пленуме) национального гематологического общества.

Таблица 1.

Уровни доказательности рекомендаций

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и

Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO)

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2.

Степени и градации доказательности рекомендаций

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и

Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO)

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Глава 1. Общая информация

1.1. Эпидемиология.

Гемофилия - это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свёртываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В). Подавляющее большинство больных гемофилией - мужчины. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10-14 больных на 100 000 мужчин. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ), и составляет 80-85% общего числа случаев. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена от отца (больной гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера и др.). Также у некоторых женщин - носителей мутации гена фактора свертывания крови VIII (FVIII) или фактора свертывания крови IX (FIX) могут быть клинические проявления.

Основное проявление гемофилии - кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Чаще всего присутствует семейный анамнез заболевания, однако в 1/3 случаев встречаются спорадические мутации генов FVIII и FIX. Гемофилию следует подозревать при появлении у людей:

- легко развивающихся экхимозов и гематом в раннем детстве;
- спонтанных кровотечений (причина кровотечения не ясна), особенно в суставы, мышцы и мягкие ткани;
- длительных кровотечений после травмы или хирургического вмешательства.

Хотя гемофилия это врожденное заболевание, у некоторых детей кровотечения могут отсутствовать на первом году жизни до тех пор, пока ребенок не начнет ходить. У лиц, страдающих легкой формой гемофилии, кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

Степень тяжести нарушений свертывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит, как правило, от уровня активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания. Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX (таблица 1). Она одинакова для ГА и ГВ.

Классификация гемофилии по степени тяжести

Таблица 1.

Степень тяжести	Активность фактора свертывания крови, %	Случаи кровотечения
Тяжелая*	<1%	Спонтанные кровотечения, главным образом в суставы и мышечные ткани
Средняя	> 1 - <5%	Возможны спонтанные кровотечения. Сильное кровотечение при травме или хирургическом вмешательстве
Легкая	>5% - < 40%	Сильное кровотечение при серьезной травме или хирургической операции

*60-70% всех диагностированных случаев гемофилии

1. 2. Клиническая картина.

Клинические проявления ГА и ГВ идентичны. Для клинической картины при гемофилии характерно развитие кровотечений (таблицы 2 и 3), которые зависят от степени тяжести гемофилии.

Классификация кровотечений по тяжести

Таблица 2.

Тяжелые	Жизнеугрожающие
<ul style="list-style-type: none"> • Суставы (гемартроз) • Мышцы/мягкие ткани • Слизистые ротовой полости, носа, мочевыделительной системы 	<ul style="list-style-type: none"> • Центральная нервная система (ЦНС) • Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) • Шея/горло • Забрюшинная гематома

Для больных тяжелой формой гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни. Относительно редко тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде (кефалогематомы, гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечения из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения). Как правило, первые экхимозы появляются у детей в возрасте до 6 месяцев (часто после массажа или гимнастики). Со второго полугодия жизни ведущими симптомами становятся межмышечные гематомы,

тяжелые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые. Кроме этого, у людей с тяжелой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, кровотечения из ЖКТ (особенно при наличии эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в ЦНС, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций.

Среднетяжелая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более 2% реже встречаются кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни человека. Патологические кровотечения и кровоизлияния у пациентов с легкой формой гемофилии возникают вследствие значительных травм или операций. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко.

Таблица 3.

Частота встречаемости кровотечений

Гемартрозы (кровоизлияния в суставы)	70-90%
Гематомы (кровоизлияния в мышцы) и экхимозы	10-20%
Другие тяжелые кровотечения	5-10%
Кровотечения в ЦНС	менее 2%

1.3. Диагностика гемофилии.

Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по женской линии (у мужчин, реже у женщин).

Данные личного анамнеза могут содержать информацию о геморрагических проявлениях у пациента. При сборе анамнеза заболевания необходимо обращать внимание на наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде

кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки; у грудных детей - экхимозов, не связанных со значимой травмой, гематом мягких тканей после незначительных ушибов или спонтанных. Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления», возникающие из-за длительного латентного периода и несоответствия характера кровотечения тяжести травмы.

Физикальное обследование.

При тяжёлой и среднетяжелой форме гемофилии выявляется кожный геморрагический синдром различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом. Возможны признаки поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи, позднее - признаки нарушения подвижности суставов, гипотрофия мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки.

Лабораторная диагностика.

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви, или с помощью анализаторов функции тромбоцитов РФ.А-100 и РФ.А-200) и подсчет количества тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для гемофилии характерно увеличение АЧТВ, удлинение времени свертывания крови при сохранении других показателей в пределах нормальных значений. Необходимо иметь в виду, что эти скрининг-тесты могут не обнаружить аномалий у пациентов с лёгкой формой гемофилии.

Второй этап. Выполняется при изолированном удлинении АЧТВ, либо при отсутствии изменения в скрининге и наличии клинических признаков лёгкой формы гемофилии. На втором этапе проводят тест коррекции (коррекция АЧТВ при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой), определение активности FVIII, FIX, фактора Виллебранда, FXI и FXII.

Третий этап. При выявленном снижении активности FVIII или FIX выполняется определение специфического ингибитора к сниженному фактору. При снижении активности нескольких факторов свёртывания крови и/или удлинении фосфолипид - зависимых тестов (АЧТВ с чувствительными реактивами) проводится определение неспецифического ингибитора (волчаночного антикоагулянта).

Диагноз и тяжесть гемофилии устанавливаются после выявления снижения активности FVIII или FIX, если подтверждено отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние, в том числе связанное с появлением первичного ингибитора.

Глава 2. Лечение гемофилии

2.1. Организация лечения.

Основными задачами лечения пациентов с гемофилией являются:

- сохранение физического здоровья пациентов путем профилактики и лечения значимых геморрагических проявлений;
- обеспечение медицинских условий для физической, психологической и социальной адаптации.

Для выполнения этих задач необходимо создать следующие условия:

- В основе лечения пациентов с гемофилией лежит специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови (FVIII и FIX) или препаратами «шунтирующего действия» у пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Обеспечение этими препаратами, обучение их применению членов семьи больных гемофилией является приоритетом в организации помощи больным гемофилией.
- Современная терапия гемофилии базируется на принципе «домашнего лечения» (профилактическом или по требованию). Обязательными условиями для проведения «домашнего лечения» являются: наличие у пациента гемостатических препаратов (препарат находится там же, где пациент), решение о применении гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога, пациент и (или) его родственники обучены правилам хранения и использования антигемофильных препаратов.
- Все пациенты с гемофилией должны быть зарегистрированы и наблюдаться в специализированном центре (Уровень доказательности IV). У пациента или врачей, к которым он обращается, круглосуточно должна быть возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных гемофилией.
- Наблюдение и лечение пациентов с гемофилией должно проводиться группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией. (Уровень доказательности III).
- Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре гемофилии, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.
- Для остановки кровотечений должна применяться заместительная терапия

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

концентратами FVIII или FIX, либо препаратами «шунтирующего действия» у пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

- Необходимо сразу применять эффективные дозы концентратов факторов свертывания или препаратов «шунтирующего действия». Терапия недостаточными дозами не позволит остановить кровотечение, приведет к потере времени, нарастанию геморрагического синдрома и необоснованному расходу дорогостоящего препарата.
- Гемостатическую терапию (введение концентратов факторов свертывания крови) необходимо начинать как можно раньше (в максимально сжатые сроки настолько насколько это возможно, желательно в течение первых 2-х часов после получения травмы или появления первых субъективных или объективных признаков кровоизлияния). Поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Введение препарата должно быть выполнено обязательно. Необходимо стремиться остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений (Уровень доказательности II). При наличии травмы пациент должен быть осмотрен гематологом в обязательном порядке.
- Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.

Основные принципы профилактического лечения:

- Профилактическая терапия концентратами FVIII или FIX, а также препаратами «шунтирующего действия» - основа ведения пациентов с

тяжелой формой гемофилии. При наличии показаний (рецидивирующие кровоизлияния в суставы, другие угрожающие кровотечения, предстоящее инвазивное лечение и др.) профилактическая терапия должна проводиться пациентам со среднетяжелой и легкой формами.

- Профилактическое лечение проводится на дому пациентом или его родственниками.
- Ключевыми аспектами оценки улучшения состояния здоровья и качества жизни пациентов с гемофилией являются: предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствие спонтанных кровоизлияний.

Другие принципиальные аспекты ведения пациентов с гемофилией:

- Пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата: необходимо долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация.
- Обязателен динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента. Оценка состояния периферической венозной системы.
- Лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, ингибиторов.
- Обязательно выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др.
- До начала любых инвазивных процедур необходимо введение концентрата фактора свертывания крови или десмопрессина (DDAVP) в дозировке, рекомендованной врачом-гематологом. Обязателен последующий мониторинг

системы гемостаза.

- Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту и др. НПВП (за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, паракоксиб и др.). Альтернативным менее безопасным болеутоляющим средством является парацетамол/ацетаминофен.
- Следует избегать внутримышечных инъекций и пункции артерий.
- Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния (например, лечебная гимнастика, плавание, терренкур).
- Пациенты должны избегать ситуаций, связанных с высоким риском травм, в том числе занятия контактными видами единоборств, игр с тяжелым мячом, занятий на спортивных снарядах, и т.д.

2.2. Общие принципы проведения заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови.

- В основе лечения больных неосложненной формой гемофилии лежит специфическая заместительная терапия концентратами FVIII (при ГА) или FIX (при ГВ) (Уровень доказательности I A).
- Строго рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (плазматические) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (Уровень доказательности I A).
- Использование неочищенных препаратов (свежзамороженной плазмы или криопреципитата) возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (Уровень доказательности IV B).
- В настоящее время нет оснований для предпочтения той или иной группы концентратов факторов свертывания крови: плазматических (содержащих или

не содержащих фактор Виллебранда) или рекомбинантных (Уровень доказательности III C).

- Поскольку частая смена торговых наименований препаратов FVIII и FIX может привести к повышению риска развития ингибитора, желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течение длительного времени (на протяжении многих лет). При этом предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в использовании, исходя из конкретных условий (Уровень доказательности IV C).
- Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В редких случаях возможно применение непрерывной инфузии при наличии подобного опыта (Уровень доказательности IV B).

2.3. Лечение кровотечений (по требованию).

- Во всех случаях необходимо сразу использовать достаточную дозу и соблюдать кратность введения препарата. Использование неадекватно низкой дозы и несоблюдение режима введения приводит к снижению эффективности, ухудшению состояния и увеличению расхода препарата. Неадекватно высокая доза может привести к развитию тромбозов и неоправданно повышает расход препарата (Уровень доказательности V C).
- Расчет дозы концентратов факторов свертывания крови и продолжительность лечения проводится исходя из целевого значения активности дефицитного фактора и вида кровотечения (таблица 5).
- Имеющиеся индивидуальные колебания фармакокинетических параметров у каждого пациента требуют персонализированной оценки фармакокинетической кривой. В случае если у пациента такой анализ проведен, расчет дозы и кратности введения должен проводиться с учетом имеющихся данных опытным специалистом.

**Рекомендуемый уровень фактора и продолжительность
терапии при различных видах кровотечения**

Таблица 5.

Вид кровотечения	Г емофилия А		Г емофилия В	
	достигаемый уровень(%)	длительность (дни)	достигаемый уровень (%)	длительность (дни)
Г емартроз	40 - 60	1 - 2 и более	40 - 60	1 - 2 и более
Межмышечные гематомы	40 - 60	2 - 3 и более	40 - 60	2 - 3 и более
Забрюшинная гематома:	начальная	3-5	80 - 100	1 - 2
	поддерживающая	3 - 5 и более	30 - 60	3 - 5 и более
Внутричерепное кровоизлияние:	начальная	1 - 7	60 - 80	1 - 7
	поддерживающая	8 - 21	30	8 - 21
Кровоизлияние в шею и горло:	начальная	1 - 7	60 - 80	1 - 7
	поддерживающая	8 - 14	30	8 - 14
ЖКТ кровотечение:	начальная	1 - 6	60 - 80	1 - 6
	поддерживающая	7 - 14	30	7 - 14
Почечное кровотечение	50	3 - 5	40	3 - 5
Оперативное лечение:	предоперационная		60 - 80	
	послеоперационная	3 - 5	80 - 140	3 - 5
		4 - 6	50 - 80	4 - 6
		7 - 14	30 - 50	7 - 14
Кровотечение из слизистых полости рта:	начальная	1	60 - 80	1
	поддерживающая	2 - 3 и более	30	2- 3 и более

- При отсутствии данных об индивидуальных особенностях фармакокинетики, возможно использование усредненных значений, приведенных ниже: период полувыведения FVIII составляет около 8-12 часов, период полувыведения FIX составляет около 24 часов.

При введении 1 МЕ/кг массы тела пациента активность FVIII повышается, в среднем на 2% (у пациентов старше года) (восстановление активности FVIII -

тест восстановления = 2), FIX - в среднем на 1% (тест восстановления = 1).

У детей первого года жизни степень повышения активности FVIII может быть меньше - 1%.

Расчет дозы концентрата FVIII для пациентов старше 1 года: Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность - базальная активность) x 0,5.

Расчет дозы концентрата FVIII у детей первого года жизни: Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность - базальная активность).

Расчет дозы концентрата FIX: Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность - базальная активность).

- Для экстренного контроля эффективности терапии допустимо использование теста АЧТВ или тромбоэластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако, данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 40% - 50%.
- Препарат вводится внутривенно, скорость введения не должна превышать показатель, указанный в инструкции по медицинскому применению данного препарата (Уровень доказательности V).
- Учитывая вариабельность фармакокинетических показателей у каждого конкретного пациента, заместительная терапия требует клинического и, при необходимости, лабораторного контроля. Клинический контроль должен проводиться гематологом при обращении пациента, родителями и самим пациентом постоянно. В основе клинического контроля лежит оценка динамики геморрагических проявлений и ее сопоставление с проводимой заместительной терапией. Лабораторный контроль включает определение активности дефицитного фактора в крови, тест восстановления, оценку фармакокинетической кривой (с расчетом периода полувыведения).
- Для оценки результативности проведения гемостатической терапии возможно проведение интегральных тестов: тест генерации тромбина, тромбодинамика в динамическом наблюдении.

2.4. Профилактическое лечение.

- Профилактическая заместительная терапия концентратами FVIII/FIX - необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией. (Уровень доказательности I A).
- Профилактика заключается в систематическом применении факторов свертывания крови с целью предотвращения кровотечений и развития гемофилической артропатии.
- Профилактическая терапия, которая начинается до 2 лет жизни или сразу после развития первого гемартроза называется первичной. Проведение первичной профилактики позволяет предотвратить развитие гемофилической артропатии и инвалидизацию пациентов (Уровень доказательности I A).
- Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование заболевания суставов и улучшить качество жизни. Пациентам с частыми повторяющимися кровоизлияниями в суставы (особенно в суставы-мишени) можно проводить *вторичную профилактику* (Уровень доказательности II A).
- Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации. Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.
- Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Решение о начале постоянной профилактической заместительной терапии необходимо

принимать с учетом состояния венозного доступа. При необходимости может решаться вопрос об установке центрального венозного катетера и т.д.

- Существует несколько режимов назначения профилактической терапии. В настоящее время наиболее часто применяемым режимом профилактики является инфузия препарата FVIII в дозе 20-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю пациентам с ГА и FIX в дозе 25-40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю пациентам с ГВ. Однако, у детей раннего возраста могут быть сложности с венозным доступом. В этом случае можно начинать с введения более высоких доз, например, 50-70 МЕ/кг 1 - 2 раза в неделю для пациентов с ГА и 1 раз в неделю для пациентов с ГВ. В дальнейшем, по мере роста пациента и возможного ухудшения клинического фенотипа заболевания с учащением возникновения геморрагического синдрома частота введения должна увеличиваться, а разовая доза снижаться до средних терапевтических значений.
- Профилактическое введение препарата лучше назначать утром, чтобы наибольший уровень фактора в крови был в период наибольшей активности.
- Протокол проведения профилактической терапии должен быть индивидуальным, насколько это возможно, в зависимости от возраста, венозного доступа, фенотипа кровотечений, активности фактора, социальной активности пациента и особенностей фармакокинетической кривой.
- Проводимая профилактическая терапия должна контролироваться клинически и лабораторно. При *клиническом контроле*, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях: более 2 эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появление признаков хронического синовиита или артропатии, возникновение спонтанных геморрагических проявлений другой локализации.
Лабораторный контроль заключается в определении остаточной активности фактора перед следующим введением (должна быть не ниже 1%), контроле наличия ингибитора, и, по возможности, в проведении

фармакокинетического исследования.

- Причинами недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии могут быть: развитие ингибитора фактора свертывания крови, назначение недостаточной дозы и (или) кратности введения, несоблюдение режима введения и дозировок пациентом и родителями, индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата.
- Решение о повышении дозы или кратности введения препарата при профилактической терапии должно быть принято, если имеются клинические или лабораторные данные о ее неэффективности. Учитывая, что основная задача профилактической заместительной терапии - сохранение качества жизни пациента, у пациентов с высоким уровнем физической активности допустимо повышение стандартных доз или увеличение кратности введения препарата.
- Профилактическое лечение необходимо проводить на протяжении всего периода роста пациента. Возможность перевода пациента на лечение «по требованию» после достижения 20 - 25 лет изучается.

2.5. Особенности проведения гемостатической терапии в зависимости от локализации кровотечения.

Гемартрозы и кровоизлияния в мышцы

- Кровоизлияния в суставы проявляются дискомфортом, болью, нарушением функции, флюктуацией. Гематомы так же, как и гемартрозы, сопровождаются болевым синдромом, нарушением функции конечности. Кровоизлияния наиболее опасны в участках, где они могут нанести ущерб нервно-сосудистой системе (подвздошная, икроножная и др. мышцы).

- Заместительную терапию необходимо начинать как можно быстрее, когда пациент ощутил возникновение первых субъективных симптомов: боль, чувство распирания, дискомфорт, ограничение функции.
- При развитии выраженного болевого синдрома возможно проведение кратковременной иммобилизации, которая должна сниматься сразу после прекращения болей.
- При болевом синдроме показано использование местной гипотермии на 15 - 20 минут каждые 4 - 6 часов только в течение первых суток.
- Реабилитационные мероприятия и ЛФК целесообразно начинать после прекращения болевого синдрома, учитывая локальный статус места повреждения.
- Если пациент не получает постоянное профилактическое лечение, после купирования кровотечения показана кратковременная профилактика, особенно на время реабилитации.
- Пункции сустава с аспирацией содержимого показаны при: гемартрозе с болевым синдромом, при наличии большого объема крови в полости сустава, при признаках развития гнойного артрита, развитии на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений (уровень доказательности III B).

Кровоизлияния в ЦНС

- Заместительную терапию необходимо начинать при подозрении на кровоизлияние в ЦНС, до проведения диагностики.
- Любая черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может вести к развитию внутричерепного кровоизлияния. Травма спины может привести к кровоизлиянию в спинномозговой канал. Возможны спонтанные кровоизлияния в ЦНС.
- Признаками внутричерепного кровоизлияния могут быть: сохраняющаяся и нарастающая головная боль, сонливость, немотивированное беспокойство или заторможенность, повторная рвота или срыгивание, другая очаговая или общая неврологическая симптоматика.

- У детей первых месяцев жизни возможны кровоизлияния с минимальными симптомами или бессимптомные.
- Даже минимальные кровоизлияния в ЦНС являются жизнеугрожающими. Требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения КТ или МРТ головного мозга.
- Решение вопроса об хирургическом лечении пациентов с внутричерепными кровоизлияниями принимается с учетом доступности препаратов для проведения заместительной терапии. При наличии достаточного количества препаратов показания к оперативному лечению детей с гемофилией и внутричерепным кровоизлиянием такие же, как у людей с нормальным гемостазом. Решение вопроса о проведении инвазивного вмешательства у взрослых пациентов с кровоизлиянием в ЦНС принимается коллегиально с учетом имеющейся коморбидной патологии.
- После кровоизлияния в ЦНС рекомендовано проведение вторичной профилактической терапии (3-6 месяцев), особенно при наличии высокого риска рецидива (Уровень доказательности III B).

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ-кровотечения)

- Требуют незамедлительного начала заместительной терапии фактором. Острые ЖКТ-кровотечения могут проявляться в виде кровавой рвоты, рвоты кофейной гущей, рвоты с прожилками крови, кровянистого стула или мелены. Характерна резкая слабость, учащение пульса, падение АД, сухость во рту, бледность кожных покровов.
- Возникают, как правило, на фоне сопутствующей патологии ЖКТ: язвенная болезнь, эрозии, полипы, воспалительные заболевания кишечника и др. Такие кровотечения являются жизнеугрожающими и требуют экстренной госпитализации, немедленного проведения адекватной заместительной терапии.
- Необходима срочная диагностика источника кровотечения: гастроскопия, колоноскопия, УЗ исследование, рентгенологическое исследование ЖКТ с

барием.

- Помимо заместительной терапии, показана терапия ингибиторами фибринолиза и лечение местного процесса, приведшего к развитию кровотечения.
- Следует регулярно контролировать показатели общего анализа крови и, по мере необходимости, проводить лечение анемии.

Почечные кровотечения

- Помимо заместительной терапии показано соблюдение постельного режима и проведение гидратации (3 л/м²) первые 48 часов.
- Показано применение преднизолона.
- Противопоказано применение ингибиторов фибринолиза.
- Пациенты, у которых развилось почечное кровотечение, должны быть проконсультированы урологом и пройти урологическое обследование.
- Причины транзиторной гематурии у больных гемофилией окончательно не установлены. Прогноз, как правило, благоприятный.

2.6. Сопутствующая гемостатическая терапия.

- *Десмопрессин (DDAVP)*. Применение десмопрессина может поднимать активность FVIII у пациентов с легкой ГА. Рекомендовано внутривенное или подкожное введение в разовой дозе 0,3 мкг/кг. Возможно использование специального назального спрея. Разовая доза - 300 мкг. (Уровень доказательности III B). Следует избегать применения десмопрессина у детей до 4 лет и у пациентов старше 60 лет. Препарат вводится однократно, при повторном введении через короткий промежуток времени возможно развитие тахифилаксии. Имеется большая индивидуальная вариабельность ответа на введение DDAVP, поэтому, перед его назначением, для оценки индивидуальной реакции, необходимо выполнить тест восстановления (анализ активности FVIII до и через 1 час после введения терапевтической

дозы DDAVP). Длительность терапии DDAVP у детей не должна превышать 1 - 2 дней.

- *Ингибиторы фибринолиза.* Используются как дополнение к специфической заместительной терапии. Наиболее эффективны при кровотечениях из ран слизистых оболочек. Могут использоваться для лечения кровотечений других локализаций. Запрещено использовать при почечных кровотечениях.
- *Местные гемостатические препараты.* При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран показано использование местных гемостатических препаратов. Эти препараты применяются совместно с заместительной терапией и призваны оптимизировать местный гемостатический эффект.

Глава 3. Лечение ингибиторной гемофилии

3.1. Диагностика наличия ингибитора.

Общая информация

- Появление ингибитора к фактору VIII/IX считается самым тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии. Ингибиторы - аллоантитела (IgG), которые нейтрализуют экзогенные факторы VIII/IX.
- Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на профилактической терапии.
- Наиболее часто ингибиторы появляются у пациентов с тяжелой формой гемофилии (до 20-30% пациентов с тяжелой гемофилией А и до 3-5% пациентов с тяжелой формой гемофилии В). Наиболее часто ингибитор развивается в первые 50 дней введения (ДВ) фактора и после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве.
- При тяжелой гемофилии появление ингибитора не влияет на количество и локализацию кровотечений. Но, поскольку при появлении ингибиторов

заместительная терапия факторами становится неэффективной, риск тяжелых осложнений и даже смерти от кровотечения у этих больных выше.

- При умеренной или легкой гемофилии ингибитор может нейтрализовать эндогенный FVIII, тем самым преобразуя фенотип пациента в тяжелую форму.

Диагностика ингибитора

- Подтверждение наличия ингибитора и определение его титра выполняется в коагулологической лаборатории, предпочтительно использование метода Бетезда в модификации Нимегена, единицы измерения - Бетезда единица/мл (БЕ) (Уровень доказательности I B). Для верификации ингибитора необходимо его повторное определение с интервалом в 1 неделю. Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора $>0,6$ БЕ.
- У детей оценка наличия ингибитора должна проводиться каждые 5 дней первые 20 ДВ, каждые 10 дней с 21 до 50 ДВ, затем не менее 2 раз в год до 150 ДВ. У пациентов с более чем 150 ДВ препарата оценка наличия ингибитора должна проводиться 1 раз в год и дополнительно в следующих ситуациях: неэффективность заместительной терапии факторами при введении адекватных доз, появление или увеличение количества кровотечений на профилактической терапии, отсутствие адекватного повышения уровня фактора в крови после введения препарата (Уровень доказательности II A).
- Всем пациентам диагностика ингибитора также должна проводиться в следующих ситуациях:
 - при смене препарата (через 10-20 ДВ и через 6 месяцев терапии);
 - перед хирургическими вмешательствами и после операции при отсутствии адекватного повышения уровня фактора в крови после введения препарата;
 - через 4 недели после окончания проведения интенсивной терапии.
- Классификация ингибиторов:
 - титр ингибитора < 5 БЕ - ингибитор в низком титре (низкореагирующий)

- титр ингибитора > 5 БЕ - ингибитор в высоком титре (высокореагирующий)
- Ингибиторы в низком титре могут быть транзиторными и исчезать в течение 6 месяцев. Ингибиторы в высоком титре обычно носят постоянный характер. При длительном отсутствии заместительной терапии их титр может снизиться, но при возобновлении терапии может развиваться анамнестическая реакция через 3-5 дней.
- При очень низком титре ($< 0,6$ БЕ) ингибитор может не выявляться при исследовании методом Бетезда, но может обуславливать укорочение периода полувыведения и восстановления фактора.
- Особенности течения ингибиторной ГВ. До 50% пациентов с ингибиторной ГВ могут иметь тяжелые аллергические реакции, в том числе анафилаксию, при применении FIX. Такие реакции часто бывают первым симптомом развития ингибитора.

3.2. Лечение по требованию и профилактика при наличии ингибитора.

- Выбор препарата для лечения должен основываться на титре ингибитора, клиническом ответе на терапию и характере кровотечения (Уровень доказательности IV B).
- У пациентов с низким титром ингибитора кровотечение может быть купировано введением концентрата фактора в дозах, превосходящих стандартные в 3 раза (Уровень доказательности III B). При отсутствии эффекта необходимо применение препаратов шунтирующего действия.
- Лечение кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора должно проводиться только препаратами шунтирующего действия. В настоящее время существуют 2 группы шунтирующих препаратов: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и активированный рекомбинантный фактор VII (эптаког альфа). Достоверной разницы эффективности, безопасности и стоимости лечения этими препаратами не получено. Однако имеются данные об индивидуальных особенностях ответа пациента на каждый из препаратов,

что необходимо учитывать при выборе препарата (Уровень доказательности II A).

Дозирование препаратов с шунтирующим механизмом действия для купирования кровотечения:

- АИКК назначается в дозе 50 - 100 Ед/кг каждые 12 часов. Максимальная суточная доза 200 Ед/кг
- эптаког альфа (активированный) назначается в дозе 90 - 120 мкг/кг каждые 2 - 4 часа до остановки кровотечения. Возможно однократное введение в сутки в дозе 270 мкг/кг.
- Возможно проведение профилактической терапии при гемофилии, осложненной ингибитором.

Длительная профилактическая терапия проводится АИКК в следующем режиме (Уровень доказательности II B):

- в дозе 50 - 100 Ед/кг каждые 12 часов при проведении индукции иммунологической толерантности (ИИТ), до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ;
- вне ИИТ в дозе 50 - 100 Ед/кг 3 раза в неделю или через день.

Краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию можно проводить эптакогом альфа в режиме 90 мкг/кг 1 раз в день (Уровень доказательности III B).

3.3. Индукция иммунологической толерантности.

- У пациентов с ингибиторной формой ГА элиминация ингибитора возможна при проведении ИИТ (Уровень доказательности I B). Оптимальные сроки начала ИИТ - сразу после выявления ингибитора. Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. В случае если титр выше указанного значения, рекомендуется прекратить инфузии FVIII и контролировать титр ингибитора до момента его снижения (Уровень доказательности II C). Тем не менее,

сохранение высокого титра ингибитора не является противопоказанием к ИИТ. При проведении ИИТ недопустимо менять препарат концентрата FVIII, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии. Перед проведением ИИТ необходимо убедиться в наличии достаточного количества препарата концентрата фактора.

- До сих пор нет оптимального режима ИИТ (дозирование и выбор концентрата фактора). Для пациентов с высокореагирующим ингибитором, независимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ, рекомендована начальная схема 100 - 150 МЕ/кг FVIII каждые 12 часов. Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50 - 100 МЕ/кг FVIII ежедневно или каждый второй день.
- Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после достижения следующих показателей: титр ингибитора - менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления (более 7 часов) и нормализация периода полувыведения. Снижение дозы препарата проводится постепенно по схеме с постоянным лабораторным контролем. После достижения дозы в 30 - 50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо продолжить терапию в режиме вторичной профилактики на данной дозе постоянно. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора. Максимальная длительность ИИТ 3 года.
- При проведении ИИТ необходимо избегать любых воздействий и препаратов, стимулирующих иммунные реакции, в том числе вакцинации, применения препаратов интерферона и других видов иммунотерапии.
- Для купирования геморрагического синдрома во время ИИТ применяются препараты с шунтирующим механизмом действия: АИКК и эптаког альфа (активированный).
- При отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течении 6 месяцев, рекомендовано прекратить ИИТ и перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами. Возможно повторное проведение ИИТ с

использованием другого препарата.

- Опыт проведения ИИТ у пациентов с ингибиторной ГВ ограничен. Это обусловлено очень низкой эффективностью и аллергическими реакциями.

Глава 4. Ортопедические осложнения гемофилии.

4.1. Хронический синовит.

- Хронический синовит развивается после повторных гемартрозов. Как правило, является следствием отсутствия или недостаточной эффективности заместительной терапии.
- Проявления - длительно сохраняющееся повышение температуры над пораженным суставом, увеличение объема мягких тканей области сустава, рецидивирующие кровоизлияния, ограничение подвижности.
- Диагностика включает выявление клинических признаков, УЗИ суставов и/или МРТ.
- Терапия проводится совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией.
- При развитии хронического синовита основной тактикой терапии является проведение профилактической заместительной терапии концентратом фактора в режиме, который позволит предотвратить развитие спонтанных гемартрозов. Также важным моментом является выполнение ежедневных упражнений (ЛФК), направленных на укрепление мышц и поддержание подвижности сустава.
- При сохранении признаков воспаления показана терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (ингибиторами COX-2) (Уровень доказательности III B).
- При недостаточной эффективности заместительной терапии возможно проведение курса пункций сустава с введением стероидных

противовоспалительных препаратов (на первом этапе), далее, вариантами выбора являются химическая или эндоскопическая синовектомия, а при их недостаточной эффективности - хирургическая коррекция.

4.2. Хроническая гемофилическая артропатия.

- Возникает вследствие прогрессирующего течения хронического синовита и рецидивирующих кровоизлияний в суставы. Проявляется остеопорозом, нарушением структуры, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава.
- Терапия проводится совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией.
- В основе профилактики развития хронической артропатии - адекватная постоянная профилактическая заместительная терапия. Своевременное лечение синовита также необходимо для предотвращения развития артропатии.
- Диагностика артропатии основана на выявлении клинических признаков и на результатах проведенных инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ.
- Целью лечения уже развившейся хронической артропатии является улучшение функционирования сустава и уменьшение болевого синдрома.
- Для борьбы с болевым синдромом оптимально использовать ингибиторы СОХ-2 (Уровень доказательности III B).
- Для восстановления функции сустава, состояния мышц проводят курсы ЛФК и физиотерапии. В ряде случаев эффективно использование тренажеров. На начальных этапах восстановительного лечения показано проведение курсов препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту.
- При недостаточной эффективности консервативной терапии, показано хирургическое лечение. Хирургическое лечение пациентов с гемофилией должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения пациентов с

гемофилией.

4.3. Псевдоопухоли.

- Формируются вследствие неправильного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью, которая может быть затронута вторично, или при поднадкостничных кровоизлияниях. Проявления: стабильное опухолевидное образование, оттесняющее окружающие ткани. Существует на протяжении многих месяцев и лет. Не имеет тенденции к обратному развитию на фоне интенсивной заместительной терапии факторами.
- Диагностика - физикальное обследование, проведение рентгенографии, КТ или МРТ пораженного сегмента тела.
- При отсутствии лечения псевдоопухоль может достигать гигантских размеров, создавая давление на нейроваскулярные структуры и вызывая патологические переломы.
- Лечение проводится совместно хирургами и гематологами. На первом этапе возможна попытка интенсивной заместительной терапии в течение 6 - 8 недель с последующим МРТ контролем. Если образование не имеет тенденции к обратному развитию, показано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы (Уровень доказательности III C).
- Операция должна проводиться специалистами, имеющими опыт хирургического ортопедического лечения больных гемофилией.

4.4. Переломы.

- Риск развития переломов у пациентов с гемофилией связан с остеопорозом и гемофилической артропатией.
- Развитие перелома требует незамедлительного начала заместительной терапии концентратом фактора. В течение первых 3-5 дней необходимо поддержание уровня фактора в крови не менее 50% - 100%. В зависимости от локализации и тяжести травмы. Постоянная заместительная терапия фактором должна проводиться в течение 10-14 дней.

- Сразу после стабилизации перелома следует приступить к проведению восстановительного лечения.

Глава 5. Оперативное лечение больных гемофилией

5.1. Организация стоматологической помощи.

- Для больных гемофилией важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтита и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку.
- Плановые стоматологические осмотры должны проводиться не менее 2 раз в год. Обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами. Однако необходимо иметь в свободном доступе гемостатические препараты (концентраты факторов VIII/IX, DDAVP, антифибринолитики).
- Местная анестезия у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии должна проводиться только после введения концентрата фактора свертывания. При легкой форме гемофилии введение концентрата фактора свертывания не является обязательным, у этой группы пациентов может быть использована терапия DDAVP.
- При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и врача гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры должны выполняться под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога (Уровень доказательности III B).
- При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой или других антифибринолитических препаратов с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов.

- При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может понадобиться госпитализация пациента в стационар.
- Следует воздержаться от применения НПВП, особенно ацетилсалициловой кислоты. С целью обезболивания возможно применение соответствующей дозы парацетамола/ацетаминофена каждые 6 ч в течение 2-3 дней.
- Особого внимания требует профилактика во время стоматологических процедур у пациентов с ингибиторами к фактору VIII/IX.

5.2. Оперативные вмешательства и проведение инвазивных процедур.

- У пациентов с гемофилией хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения как осложнений гемофилии, так и не связанных с гемофилией заболеваний.
- Перед любым хирургическим вмешательством необходима консультация в центре лечения гемофилии (Уровень доказательности IV C). Если есть возможность, оперативное лечение лучше проводить в специализированном стационаре. Оперативное вмешательство у пациентов с ингибиторной гемофилией должно проводиться только в условиях специализированного стационара.
- Анестезиолог должен иметь опыт лечения пациентов с нарушениями свертываемости крови.
- Необходим строгий мониторинг коагулограммы, активности фактора и скрининг на наличие ингибитора.
- Дозирование и продолжительность терапии концентратом фактора свертывания крови зависят от типа оперативного вмешательства (Таблица 5).
- При необходимости проведения таких диагностических процедур, как люмбальная пункция, пункция артерии, эндоскопическое исследование с биопсией, ведение пациента такое же, как при хирургическом лечении.

Глава 6. Общие вопросы при гемофилии

6.1. Гемофилия у новорожденных.

При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с гемофилией, необходимо выбрать наиболее атравматичный способ. (Уровень доказательности III C). Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается гемофилия. После родоразрешения желательно отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свертывания крови. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До момента диагностики, у новорожденных с ожидаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций.

6.2. Проведение лабораторных исследований.

Лабораторные анализы лежат в основе диагностики и контроля у пациентов с гемофилией. Требования к условиям и технике отбора образцов и выполнения исследований не отличаются от стандартных. Важным аспектом лабораторных исследований является участие в системе контроля качества. При диагностике гемофилии оптимально участвовать не только в государственной, но и в международной системе контроля качества лабораторных исследований, охватывающей основные коагулологические параметры.

6.3. Вакцинация.

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. (Уровень доказательности IV B). Если

для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае необходимо проводить заместительную терапию за 1-2 дня до и через 1-2 дня после вакцинации. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

6.4. Нежелательная медикаментозная терапия.

Пациентам с гемофилией нежелательно применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови. Применение таких препаратов может привести к развитию тяжелых кровотечений, которые не контролируются введением концентратов факторов свертывания крови. Однако развившийся тромбоз может потребовать применения антикоагулянтов. Предпочтение надо отдавать препаратам кратковременного действия. Каждый раз необходимо анализировать соотношение пользы и риска от применения антикоагулянтов и дезагрегантов.

6.5. Санаторно-курортное лечение.

Пациентам гемофилией и поражением опорно-двигательного аппарата показано санаторно-курортное лечение в санаториях ортопедического профиля. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения гемофилии.

6.6. Обучение пациентов и членов их семей.

Обучение пациентов и членов их семей - необходимое условие обеспечения адекватной помощи таким больным. Обучение начинается сразу после установления диагноза и проводится на постоянной основе врачами и медицинскими сестрами центра, в котором наблюдается пациент. Обучение проводится индивидуально при посещении центра и в рамках школы

больного гемофилией.

Основные направления обучения пациента и членов его семьи: что такое гемофилия, особенности детей, больных гемофилией, навыки оценки состояния ребенка, навыки оценки симптомов, характера и тяжести кровотечения, хранение и использование концентратов факторов свертывания крови, показания и дозы заместительной терапии, навыки проведения инфузии в домашних условиях, уход за венами, применение других гемостатических препаратов, физическая активность, психологическая и социальная адаптация, профессиональная ориентация, юридические аспекты.

Помимо врачей и медсестер к обучению пациентов и членов их семей необходимо привлекать психологов, юристов и членов общественных организаций, представляющих интересы больных гемофилией.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М., 1998.
2. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: Автореф. дис...д-ра мед. наук. М., 2010.
3. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., 2006.
4. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006, с. 18 - 74.
5. Руководство по гематологии: в 3 т. Т.3 / Под редакцией А.И. Воробьева. 3-е изд. М., 2005.
6. Astermark J, Petrini P, Tengbom L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. Br J Haematol 1999;105:1109-13.
7. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards Ф^Г Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, Ф.^ Edition, June 2007.
8. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants оФ. the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2009;7(11):1824-31.
9. Collins Peter W, Chalmers E, Daniel P. Hart DP, at al. Diagnosis and treatment оФ. ФЛ^Г VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal оФ. Haematology. Volume 160, Issue 2, pages 153-170, January 2013.
10. Colvin BT, Astermark J, Ф.^Г К, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles оФ. haemophilia care. Haemophilia 2008;14(2):361-74.
11. De Moerloose P, Ф.^Г К, Lambert T et al. Recommendations Ф^Г assessment, monitoring and Ф.ollow-up оФ. patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18: 319-25.
12. Ф.гапсЫт М, /аФ.Ф.апсПо М, Lippi G. The use оФ. desmopressin in mild

- hemophilia A. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
13. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. www.WHO.org
 14. Hemophilia. Second edition. Erik Berntorp (editor), Jan Astermark, Stefan Lethagen, Karin Lindvall, Ronald Ljung, Marianne Mikaelsson, Claes Petersson. 2004. Odense Nordic AB, Stockholm, Sweden.
 15. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1): 13-27.
 16. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
 17. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*. Volume 149, Issue 4, pages 498-507, May 2010.
 18. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia (WHO). *Haemophilia* 2013; 19; e1-e47.
 19. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.