

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» октября 2015 года
Протокол № 12

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ VIII ИЛИ IX (ГЕМОФИЛИЯ)

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Наследственный дефицит факторов VIII или IX (Гемофилия)

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

D66.0- Наследственный дефицит фактора VIII

D67.0- Наследственный дефицит фактора IX

4. Дата разработки протокола: 2015 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АЛаТ	–	аланинаминотрансфераза
АСаТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВЕ	–	Бетезде единица
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ИИТ	–	индукция иммунной толерантности
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ЧД	–	частота дыхания
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография

ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная томография

6. Категория пациентов: пациенты с гемофилией А и В, взрослые, дети

7. Пользователи протокола: гематологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой помощи, хирурги, стоматологи, урологи, нейрохирурги, травматологи – ортопеды, физиотерапевты, сосудистые хирурги, ревматологи, гинекологи, акушеры, челюстно – лицевые хирурги, врачи лаборанты, рентгенологи, специалисты лучевой диагностики, трансфузиологи, гепатологи, инфекционисты, медицинские сестры и специалисты по профилю жалоб и симптомов.

При наличии клинических признаков у пациента врач любой смежной специальности обязан направить больного к гематологу. Подозрение на гемофилию и необходимость ее диагностики возникает при любом длительном кровотечении, независимо от его локализации (из пуповины и при кефалогематомах у новорожденных, при удалении зубов и оперативных вмешательствах у взрослых и пр.).[2]

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую

	популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Гемофилия - наследственное, сцепленное с X хромосомой, заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови VIII (FVIII) (при гемофилии А) или фактор IX (FIX) (при гемофилии В). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. Это определяет преимущественное возникновение болезни у лиц мужского пола, а носительство – у лиц женского пола.[1]

9. Клиническая классификация:[1]

- снижение активности фактора VIII- гемофилия А;
- снижение активности фактора IX-гемофилия В.

Таблица 1.

Классификация гемофилии по степени тяжести:

Степень тяжести	Уровень фактора свертывания крови
Тяжелая	менее 1% от нормы
Средняя	1-5% от нормы
Легкая	5-40% от нормы

При выявлении ингибирующих антител к факторам VIII или IX устанавливается ингибиторная форма:

Низкорреагирующие пациенты - титр ингибирующих антител менее 5 ВЕ.

Высокорреагирующие пациенты - титр ингибирующих антител более 5 ВЕ.

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [5] [6] [1]:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику;
- фибриноген;
- активированное частичное тромбопластиновое время, тромбобиновое время;
- определение активности факторов VIII/IX;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII/IX;
- определение активности фактора Виллебранда в крови.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАМ;
- ристоцетин-кофакторная активность;
- группа крови и резус фактор;
- тест восстановления (recovery);
- тест генерации тромбина [7];
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСат, глюкоза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов [22];
- ПЦР на маркеры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ [22];
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железы, желчный пузырь, почки);
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография суставов;
- УЗИ суставов;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография;
- генетические исследования крови.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg) (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов HCV (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры на ВИЧ (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;
- определение активности факторов VIII/IX;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII/IX;
- тест восстановления (recovery);
- биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛат, АСат, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, глюкоза);

- ОАМ;
- группа крови и резус фактор.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- бактериологическое исследование биологического материала;
- сывороточное железо, ферритин;
- определение активности фактора Виллебранда;
- ристомин-кофакторная активность;
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография суставов;
- эхокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек, малого таза);
- УЗИ суставов, мягких тканей;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография;
- ФГДС;
- бронхоскопия;
- колоноскопия;
- обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование;
- измерение АД.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:[1] [8]

Основными диагностическими критериями постановки диагноза являются совокупность клинических проявлений в виде кровоизлияний по гематомному типу (типы и характеристика кровоизлияний и кровотечений изложены в таблице 2), лабораторных тестов (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени, снижение активности фактора свертывания крови VIII/IX ниже 50%, при нормальной активности и свойствах фактора Виллебранда), у 2/3 пациентов – наличие семейного анамнеза.

Таблица 2:

Виды кровоизлияний и кровотечений и их характеристика:

Клинические признаки	Характеристика
Гематомы	- кровоизлияния в подкожную область (по типу синяков, экхимозов), мышечные ткани, наиболее часто локализуются в области мышц, несущих на себе наибольшую статическую

	нагрузку (подвздошно-поясничная, четырехглавая мышца бедра, трехглавая мышца голени); гематомы в местах инъекций (поствакцинальные, манипуляционные)
Гемартроз	- кровоизлияние в суставы. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом, обусловленным повышением внутрисуставного давления. Сустав увеличен в объеме, кожа над ним гиперемирована и горячая на ощупь. При больших кровоизлияниях может определяться флюктуация. Если гемартроз возник после травмы, нужно исключить дополнительные повреждения (внутрисуставной перелом, отрыв мышечка, ущемление тканей).
Гематурия	- наличие крови в моче. Может возникать спонтанно или в связи с травмами поясничной области. Гематурия может сопровождаться дизурическими явлениями, приступами почечной колики, обусловленными образованием сгустков крови в мочевыводящих путях. На основании исследования почек у больных гемофилией могут быть обнаружены такие нефрологические нарушения, как почечный капиллярный некроз, гидронефроз, пиелонефрит. Макрогематурия у больных гемофилией обусловлена наличием конкрементов в мочевом пузыре, пиелозктазией, гидронефрозом. Гематурия может быть единственным симптомом начальной стадии гидронефроза, возникая вследствие внезапного и быстрого снижения внутрилоханочного давления. Особенно тяжело гематурия протекает у больных с ингибиторной формой гемофилии. Диагностика причин гематурии у больных гемофилией позволяет определить тактику дальнейшей терапии, как консервативной, так и оперативной.
Желудочно – кишечные кровотечения	- кровоизлияния из сосудов желудочно – кишечного тракта. Характеризуются появлением гематомезиса - рвоты в виде «кофейной гущей», меленой. Профузные желудочно-кишечные кровотечения при гемофилии могут быть спонтанными. Они могут быть вызваны приемом ацетилсалициловой кислоты, других нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, источником кровотечения являются латентные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, также эрозивные гастриты, геморроидальные узлы.
Кровоизлияния в брыжейку и сальник	- могут имитировать острое хирургическое заболевание органов брюшной полости (острый аппендицит, кишечную непроходимость и др.) и сопровождаются соответствующими симптомами.
Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их	- возникают в связи с травмой. В отдельных случаях причиной таких кровоизлияний может быть гипертонический криз или прием препаратов, значительно нарушающих

оболочки	гемостатическую функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.). Проявляются симптоматикой, характерной для нарушения мозгового кровообращения.
Кровотечения при экстракции зубов	«Отсроченные» кровотечения

Таблица 3

Участки кровоизлияний при гемофилии [1]

Серьезные	Суставы
	Мышцы
	Слизистые носа, рта, десен, мочевого тракта
Жизненноугрожающие	Внутричерепные
	Шея/горло
	Желудочно – кишечный тракт

11.1 Жалобы и анамнез:

Обычно больные чувствуют ранние симптомы кровоизлияния даже до проявления физических признаков. Такое ощущение они часто описывают как покалывающее ощущение предчувствия приступа или «ауру».[1]

- спонтанные кровоизлияния в крупные суставы; мышцы, мягкие ткани, это сопровождается жалобами на боли в соответствующих анатомических зонах;
- при наличии синовита, артроза отмечаются жалобы на «припухлость, отечность сустава», болезненные ощущения при движении в суставах;
- при наличии стойких контрактур – жалобы на ограничение движений вплоть до полной обездвиженности конечности, укорочение и утончение конечности в результате атрофии мышечной ткани;
- кровоизлияния на кожных покровах в виде гематом, синяков;
- спонтанные кровотечения из слизистых оболочек полости рта и носа;
- макрогематурия;
- головная боль и рвота (как признаки кровоизлияния в головной мозг);
- гематомезис - рвота «кофейной гущей», мелена;
- при псевдоопухоли – потемнение кожи, иногда прорывание содержимого наружу через свищевой канал.

Анамнез: следует обратить внимание на:

- наличие кровоточивости у родственников, особенно по линии матери (у 2/3 пациентов имеется семейный анамнез);
- наличие послеродовых осложнений в виде геморрагического синдрома (кровотечение у матери, кровотечение из пуповины или кефалогематома у новорожденного);
- условия возникновения кровоизлияния (кровотечения) (впервые, повторно, спонтанные либо посттравматические);

- наличие кровотечений при ранее проводимых оперативных вмешательствах (в том числе удаление зубов);
- наличие наследственной отягощенности в отношении гемофилии;
- указание на проведение ранее терапии антигемофильными препаратами; если да, то необходимо уточнить какими, в каком режиме, была ли она эффективна, отмечались ли аллергические реакции;
- указание на проведение обследования на выявление ингибирующих антител к факторам свертывания, если да – каковы его результаты;
- давность кровоизлияния при гемартрозах, уточнить его интенсивность, при каких обстоятельствах возникло кровоизлияние, наличие и интенсивность болевого синдрома в настоящее время.

Принято использовать специализированный опросник для больных гемофилией, который утверждается в организации на основе международных рекомендаций. [5]

11.2 Физикальное обследование:

Проводится осмотр кожных покровов, видимых слизистых и опорно – двигательной системы. В зависимости от степени тяжести гемофилии выявляются клинические признаки геморрагического синдрома (таблица 1).

11.3 Лабораторные исследования:

Лабораторные исследования должны проводиться в каждом регионе Республики Казахстан. Лабораторные исследования должны проводиться в лабораториях, где внедрен внутренний и внешний стандарт качества. Врачи лаборанты должны иметь сертификат или иное подтверждение прохождения обучения по диагностике болезни гемофилию.

Принципы лабораторной диагностики: [6] [1]

Пробы крови следует собирать в соответствии со стандартными методическими указаниями (стандартами операционных процедур, рекомендованных в Республике Казахстан).

Пробы предпочтительно собирать вблизи лаборатории, чтобы обеспечить их быструю транспортировку. Пробы нужно тестировать в течение четырех часов с момента сбора.

Результаты тестов могут изменяться в зависимости от условий хранения проб. Повышенные температуры ($>25^{\circ}\text{C}$) могут со временем привести к потере активности фактора FVIII, в то время как хранение в холоде ($2-8^{\circ}\text{C}$) ведёт к холодовой активации. Поэтому пробы следует держать при температурах между 20°C и 25°C где это возможно, но в течение не более четырех часов.

Венепункция должна быть чистой, причём проба должна отбираться в течение одной минуты после установки жгута без длительного застоя крови в венах.

Кровь следует забирать в пластмассовый шприц или вакуум-содержащие системы отбора проб крови. Игла должна быть 19-21 калибра для взрослых и 22-23 калибра для маленьких детей. Отбор проб через периферические венозные катетеры или негепаринизированные центральные венозные катетеры может быть успешным для многих тестов гемостаза.

Для тестов по свёртываемости крови следует избегать взятия проб крови из постоянного катетера.

Следует также избегать вспенивания проб крови. Зачастую бывает полезно отказаться от первых 2 мл взятой крови.

Пробы для исследования коагулограммы следует собирать в цитратные пробирки, содержащие от 0,105 молей до 0,109 молей (с 3,2%) водного раствора дигидрата тринатрийцитрата, поддерживая соотношение крови к цитрату 9:1. Если пробирка содержит менее 80% необходимого объёма, то это может отрицательно отразиться на результатах. Более высокие концентрации 3,8% тринатрийцитрата уже больше не рекомендуются. Быстрое и правильное перемешивание с раствором цитрата следует производить путём осторожного переворачивания пробирки.

Если пробы крови для исследования коагулограммы невозможно обработать в течение четырёх часов со времени сбора, то бедную тромбоцитами плазму можно заморозить при температуре -30°C и хранить в течение нескольких недель, или до шести месяцев, если их хранить при температуре -70°C [3]. Хранение при температуре -20°C обычно не адекватно. Замороженные пробы следует быстро оттаивать в течение четырёх-пяти минут при температуре 37°C , чтобы избежать образования криопреципитата.

Плазму, которая гемолизировала во время сбора и обработки, анализировать нельзя.

- **общий анализ крови:** определяется анемия при значительных или рецидивирующих кровотечениях; количество тромбоцитов находится в пределах референтных величин и нет явных причин дисфункции тромбоцитов; при отсутствии кровотечений, достаточном уровне фактора свертывания в крови, в общем анализе крови может не определяться никаких патологических изменений.

- **коагулограмма:** определяется удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени. Снижение активности фактора свертывания крови VIII/IX ниже 50%, при нормальной активности и свойствах фактора Виллебранда; дополнительно для исключения ингибиторной формы проводят тест на наличие ингибирующих антител (IgG) к факторам свертывания VIII или IX. Определение ингибирующих антител (IgG) в крови пациента расценивается как наличие осложнения в виде ингибиторной формы гемофилии.

По данным анализа активности фактора свертывания крови VIII/IX устанавливают также степень тяжести (см таблицу 1).

- **ристоцетин-кофакторная активность** – или количественное содержание фактора фон Виллебранда выполняется на этапе дифференциальной диагностики для исключения болезни Виллебранда (при болезни Виллебранда – этот показатель ниже референтных значений);

- **тест восстановления (recovery)** высчитывается математически. Измеряется в абсолютных цифрах и/или процентах. Методика применяется при оценке эффективности ИИТ терапии, при отсутствии эффекта от проводимой терапии факторами свертывания крови, индивидуальном подборе терапии.

Формула расчета при измерении абсолютными цифрами

	$R = ((L-P)*M)/Y$
--	-------------------

где

R - recovery

Y – доза введенного фактора свертывания крови (МЕ);

M - масса тела больного, (кг);

L - процент полученного уровня фактора в плазме пациента (%);

P - исходный уровень фактора у больного до введения препарата (%).

При этом если уровень R находится в пределах 1,75 – 2, тест восстановления считается положительным, лечение адекватным.

Формула расчета при измерении в %

	$R = (P * 100)/L$
--	-------------------

где

R – recovery, %

L - процент ;желаемого уровня фактора в плазме пациента (%) (см таблицу 5);

P - полученный уровень фактора у больного после введения препарата (%).

При этом если уровень R находится в пределах 60 – 100%, тест восстановления считается положительным, лечение адекватным.

- **общий анализ мочи** (выявляются признаки гематурии: содержание эритроцитов, белка);

- **группа крови и резус фактор** (определяется каждый раз при госпитализации и острых кровотечениях при намерении применить трансфузионную терапию компонентами крови (свежезамороженной плазмы и криопреципитата), при хирургических вмешательствах.

- **тест генерации тромбина [7]** определяет индивидуальный режим подбора вида препарата, дозы, режима введения.

- **биохимический анализ крови** (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСат, глюкоза);

- **ИФА на маркеры вирусных гепатитов** (при постановке диагноза и, при гемотрансфузиях согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии) [22].

- **ПЦР на маркёры гепатитов В и С** при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов (согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии);[22]

- **ИФА на маркеры ВИЧ** (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии); [22]

- **генетические исследования крови.** Анализ мутаций на основе ДНК для определения специфических мутаций.

- **бактериологическое исследование** биологического материала; данный вид исследования следует проводить для идентификации возбудителя инфекции.
- **сывороточное железо, ферритин;** выполняется с целью выявления постгеморрагической и/или иной сидеропении и назначения адекватной заместительной ферротерапии.
- **определение активности фактора Виллебранда** для проведения дифференциальной диагностики.

11.4 Инструментальные исследования:

- **ФГДС:** обнаружение источника кровотечения, признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный);
- **ЭКГ:** для определения степени поражения миокарда;
- **УЗИ органов брюшной полости** (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек) – выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- **Рентгенография органов грудной клетки** выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- **УЗИ суставов, мягких тканей** (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) определение органических изменений костных структур сустава и околосуставных тканей, в том числе синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- **Компьютерная томография** (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) выявление возможных гематом, гемартрозов, псевдоопухолей, синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- **Магнитно-резонансная томография** (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона) выявление возможных гематом, гемартрозов, псевдоопухолей, синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- **Эхокардиография:** определение возможных очагов кровоизлияния;
- **Бронхоскопия:** обнаружение источника кровотечения;
- **Колоноскопия:** обнаружение источника кровотечения;
- **Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза:** обнаружение источника кровотечения.
- **Рентгенография суставов:** определение органических изменений костных структур сустава, в том числе синовиальной дистрофии; при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций; стадии артропатии описаны в таблице 4.

Таблица 4- Рентгенологические стадии артропатии:

Стадии	Характеристика
I.	Ранняя стадия характеризуется увеличением объема сустава, расширением суставной щели за счет кровоизлияния. Рентгенологически могут обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы, умеренный остеопороз. Функция сустава при отсутствии кровоизлияния в «холодный» период не нарушена.
II.	Стадия характеризуется умеренным сужением суставной щели без нарушения конгруэнтности суставных поверхностей. Нарастание признаков остеопороза. Появление субхондрального склероза. Дальнейшее уплотнение периартикулярной ткани.
III.	Стадия характеризуется появлением краевых узур, деструкцией хрящевой ткани с образованием кист. Остеопороз более выражен. Суставная щель сужена, местами нарушена конгруэнтность суставных поверхностей. В коленном суставе отмечается характерное изменение надколенника - квадратная форма его нижнего полюса и увеличение переднезаднего размера. Функция сустава умеренно снижена, незначительно ограничены движения, имеется атрофия мышц.
IV.	Стадия, при которой суставы резко деформированы, суставные поверхности уплощены, эпифизы расширены за счет гиперостозов, диафизы уменьшены, суставная щель резко сужена. Внутрисуставные хрящи разрушены. Выраженная атрофия мышц. Объем движений значительно ограничен. Отмечается внутрисуставная крепитация при движении. Функция сустава значительно нарушена.
V.	Стадия характеризуется полной потерей функции сустава. Суставная щель плохо контурируется на рентгенограмме, часто заращена соединительной тканью. Выражен склероз субхондральных отделов кости, сочетающийся со значительной узурацией и кистозом эпифизов. Происходит формирование костного анкилоза.

- **УЗИ суставов:** определение объема излившейся крови, состояния синовиальной оболочки, признаков сдавления окружающих тканей.
- **Бронхоскопия:** обнаружение источника кровотечения.

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- Хирург: определение показаний для хирургических вмешательств;
- Гепатолог: диагностика и лечение вирусного гепатита;
- Оториноларинголог: осмотр слизистых оболочек носа, диагностика источника кровотечения, лечении воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- Кардиолог: коррекция стойкой АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;
- Стоматолог: определение локализации кровоточащего участка слизистой, наличие подвижных зубов, инфильтрата в окружающих зуб тканях, лечение воспалительных заболеваний;
- Уролог: определение патологии мочевыделительной и половой системы;

- Офтальмолог: определение нарушения зрения, воспалительные заболевания и геморрагические состояния глаз и придатков;
- Невропатолог: диагностика и лечение острого нарушения мозгового кровообращения, нейропатий;
- Нейрохирург: определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- Инфекционист: подозрение на вирусные, бактериальные инфекции, лечение инфекций;
- Ревматолог: подозрение на наличие системного заболевания соединительной ткани;
- Дерматовенеролог: диагностика кожновенерологических заболеваний;
- Онколог: диагностика солидных опухолей, дифференциальная диагностика при постановке диагноза псевдоопухолей;
- Фтизиатр: диагностика туберкулеза, дифференциальная диагностика при постановке диагноза псевдоопухолей;
- Нефролог (эфферентолог): определение показаний к терапии почечной недостаточности, диагностика и лечение патологии почечного тракта;
- Психолог: лечение и предупреждение психологических расстройств;
- Трансфузиолог: для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- Реаниматолог: установка центральных венозных катетеров, лечение тяжелого сепсиса, шока, других жизнеугрожающих состояний (см. понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3);
- Врач ЛФК, реабилитолог: разработка индивидуальной программы реабилитации;
- Ортопед: определение объема ортохирургической коррекции, участие в разработке индивидуальной программы реабилитации, объема физических нагрузок;
- Сосудистые хирурги, интервенционные хирурги: определение сосудистого доступа для заместительной терапии, определение показаний для эмболизации сосудов при удалении псевдоопухолей, участие в мультидисциплинарных операционных бригадах, в том числе при ОНМК;
- Акушер-гинекологи: определение тактики ведения женщины при беременности и в родах, носительницы гена гемофилии, при беременности и планировании родов ребенка с предполагаемой или установленной формой гемофилии, решение вопроса о пролонгации беременности;
- Челюстно – лицевые хирурги: экстракция зубов, оперативные пособия при геморрагических и инфекционных осложнениях патологии челюстно – лицевой области;
- Рентгенологи, специалисты лучевой диагностики: расшифровка и вторая читка рентгенограмм при остеопатологии, наличии гематом и прочих геморрагических осложнений.

11.6 Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз проводится с болезнью Виллебранда, тромбоцитопатиями/тромбоцитопениями, болезнью Стюарта-Прауэра, наследственной гипоконвертинемией и другими геморрагическими состояниями.

Болезнь Виллебранда вызывается количественными или качественными изменениями содержания фактора Виллебранда. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Болезнь проявляется у обоих полов. Кровоточивость преимущественно на уровне кожи и слизистых оболочек, а у женщин в виде гиперменореи. В отличие от гемофилии гематомы и гемартрозы возникают крайне редко. При лабораторном исследовании: протромбиновое время в норме, активированное частичное тромбопластиновое время может быть как нормальным, так и удлинённым; длительность кровотечения- норма или удлинёно, число тромбоцитов-нормальное или сниженное; активность фактора VIII- снижена или нормальная, активность фактора Виллебранда- снижена или нормальная; ристоцетин-кофакторная активность- снижена.

Тромбоцитопатии/тромбоцитопении характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови- регистрируется в разной степени выраженности снижение числа тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов. В коагулограмме протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время не изменены. Длительность кровотечения нормальная или увеличенная.

Болезнь Стюарта-Прауэра наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. При тяжелых формах дебют заболевания в период новорожденности (кефалогематомы). Имеют место профузные желудочно-кишечные кровотечения, подкожные гематомы, длительные носовые кровотечения, метроррагии. Гемартрозы крайне редки. В коагулограмме-удлинение протромбинового времени при одновременном, хотя и менее выраженном удлинении свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени. Снижена активность фактора X в плазме.

Наследственная гипоконвертинемия наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. Тип кровоточивости- смешанный микроциркуляторно-гематомный (кефалогематомы, желудочно-кишечные кровотечения, упорные носовые кровотечения, метроррагии). В коагулограмме имеет место изолированное удлинение свертывания плазмы в протромбиновом тесте при нормальных показателях общего времени свертывания крови, активированном частичном тромбопластиновом времени.

12. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации: [2]

Кровоизлияния в жизненно важные органы (травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, травмы в области спины, шеи, желудочно-кишечные кровотечения, абдоминальные гематомы, массивная гематурия, острая хирургическая патология: острый аппендицит, прободная язва, перитонит, разрыв селезенки и др.).

Госпитализация осуществляется преимущественно в гематологические отделения и/или в профильные отделения организаций здравоохранения в зависимости от наличия превалирующей симптоматики (хирургия, урология, неврология, нейрохирургия, травматология, ОРИТ и пр.), имеющих возможность консультации гематолога, проведения заместительной терапии и необходимых исследований.

При отсутствии необходимости в проведении хирургического вмешательства всегда показана госпитализация в гематологическое отделение.

Наличие нарушений витальных функций, признаков шока является показанием для госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Следует помнить, что при наличии у пациента жизнеугрожающих кровотечений (гематомезис - рвота «кофейной гущей», мелена, признаки ОНМК, легочное кровотечение и пр.) (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3) и информации о том, что он болен гемофилией (со слов родственников, пациента, при наличии паспорта больного гемофилией) необходимо как можно скорее ввести внутривенно препарат фактора свертывания крови. Дозировку и правила введения определить в соответствии с инструкцией к лекарственному средству. Если препарат фактора свертывания крови имеется у пациента на руках, можно воспользоваться для введения во избежание наступления угрозы жизни пациента. Госпитализировать при этом нужно в ближайший стационар, вызвав гематолога на экстренную консультацию. Не допускается длительная транспортировка пациента с гемофилией или подозрением на нее при наличии жизнеугрожающих кровотечений (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3). После стабилизации состояния допускается перевод в специализированный стационар.

При отсутствии в стационаре и на руках у пациента препаратов фактора свертывания крови и наличии жизнеугрожающих кровотечений (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3) необходимо незамедлительно начать переливание криопреципитата (с согласования регионального гематолога), в соответствии нормативным регулированием в области трансфузиологии в Республике Казахстан.[22]

Отказ медицинского персонала (как отдельных специалистов, так и медицинских организаций) в экстренной помощи больному с гемофилией с наличием жизнеугрожающих кровотечений (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3) расценивается как неоказание медицинской помощи при угрозе жизни пациента, и ответственность медицинского персонала при этом регулируется законодательством Республики Казахстан.

При наличии острых кровотечений помощь нужно оказать в течение 2 часов от момента развития кровотечения. [1]

Показания для плановой госпитализации:

Реконструктивно-восстановительные операции, ортопедическая и хирургическая реабилитация больных с рецидивирующими гемартрозами и тяжелой артропатией, лечение ингибиторных форм гемофилии, плановое лечение при наличии сопутствующей патологии.

Плановая госпитализация осуществляется преимущественно в отделения гематологии.

При ортопедической и хирургической реабилитации госпитализация осуществляется в отделение травматологии и/или ортопедии.

Допускается госпитализация пациента для получения плановой помощи в профильное отделение по преобладающей симптоматике, согласовывается с гематологом.

Для проведения плановых реконструктивно – восстановительных оперативных вмешательств необходимо руководствоваться нормативно – правовыми актами, регулирующими порядок госпитализации в Республике Казахстан.

Преимущество для госпитализации должно оставаться за многопрофильным стационаром с наличием мультидисциплинарной бригадой хирургов, наличием штатного гематолога с опытом оказания пособия при хирургических вмешательствах больным с гемофилией, возможности провести лабораторную диагностику (определение факторов свертывания крови и ингибиторов к ним). Обеспечение факторами свертывания крови плановых операций производится в соответствии с нормативным регулированием в области лекарственного обеспечения в Республике Казахстан. Допускается использование препаратов факторов свертывания крови, которыми обеспечиваются пациенты за счет целевых текущих трансфертов (по аналогии с больными сахарным диабетом), так как в данном случае расчет заместительной терапии производится на год.

13. Цели лечения [5] [1] [2] [8]

Основная цель лечения гемофилии: предупреждение кровотечений. Именно в этом заключается понятие «профилактического лечения или заместительной терапии».[6]

Цель лечения проявлений гемофилии: остановить развившееся кровотечение или кровоизлияние, уменьшить частоту кровотечений и предотвратить прогрессию артропатии, улучшить качество жизни.[2-6]

Основные аспекты (цели) лечения гемофилии и ее проявлений в виде кровотечений:

- предотвращение кровотечений и повреждений суставов;
- безотлагательное лечение кровотечений;
- контроль над возникающими осложнениями включает в себя: контроль; повреждений суставов, мышц и других осложнений кровотечений;
- контроль развития ингибиторов;
- контроль вирусных инфекций, передаваемых через производные крови;
- внимание к психологическому здоровью;
- внимание к здоровью ротовой полости.

14. Тактика лечения [1] [2] [6] [9]:

Когда это возможно, недостаток отдельного фактора следует лечить концентратом этого фактора.[1]

Особенности сосудистого доступа.

С венами больного нужно обращаться с особой осторожностью. Поэтому рекомендуется использовать иглы-бабочки размером 23G или 25G. [1]

После прокола вены нужно удерживать ее под давлением в течение 3-5 минут.[2]

По возможности следует избегать устройств катетеризации вены, но они могут потребоваться для некоторых детей. [2]

Избегать внутримышечных и подкожных инъекций, за исключением тех случаев, когда данный вид введения рекомендован гематологом (например, при вакцинации пациента, или лечении вирусного гепатита при параллельном профилактическом введении заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови).

Если кровотечение не останавливается, несмотря на адекватное лечение, нужно измерить уровень фактора свертывания крови. Если уровень оказывается неожиданно низким, проводится тест на присутствие ингибитора.

Предотвращение кровотечения можно достичь путем профилактического введения заместительной терапии препаратом фактора свертывания крови.

Для лечения средних / умеренных кровотечений можно использовать терапию в домашних условиях.

Больным и лечащим врачам необходимо избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловая кислота (ASA - аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), за исключением определенных ингибиторов ЦОГ-2. Парацетамол / ацетаминофен являются безопасной альтернативой для обезболивания.

До проведения любой инвазивной процедуры необходимо повышать уровни фактора до соответствующего уровня (см соответствующую таблицу 5).

14.1 Немедикаментозное лечение [10] [1]:

Режим: общеохранительный, избегать травм.

Среди больных со значительно дисфункцией костно-мышечной системы нужно поощрять виды активности с ношением тяжестей, которые способствуют развитию и поддержанию хорошей плотности костей, до степени, которую позволяет состояние их суставов. Определяет это при диспансеризации и разработке годовой программы реабилитации врач ортопед.

Следует поощрять неконтактные виды спорта, такие как плавание, ходьба, гольф, бадминтон, стрельба из лука, езда на велосипеде, гребля, парусный спорт и настольный теннис.

Высококонтактные виды спорта и виды спорта со столкновениями такие как футбол, хоккей, регби, бокс и борьба, а также высокоскоростные виды спорта такие как мотокросс и катание на лыжах следует избегать, поскольку они

потенциально могут нанести травмы, угрожающие жизни, если больной не находится на профилактическом лечении для такого вида активности.

Программные виды спорта следует разрешать больному, который имеет высокую приверженность к лечению, соблюдает все принципы профилактического введения препаратов факторов свертывания крови.

Пораженные суставы во время активности можно защищать бандажами или шинами, особенно когда предварительно не введен фактор свертывания

Для того чтобы снизить вероятность повторного кровотечения, активность после кровотечения нужно возобновлять постепенно.

При наличии артропатии используют вспомогательные средства передвижения (костыли, ходунки, кресла, и пр).

Диета: назначается лечебный стол №15 (корректируется при наличии осложнений и/или сопутствующей патологии). Следует особенно внимательно относиться к поддержанию нормального веса, избегать ожирения, корректировать диету при наличии сопутствующей патологии, особенно при вирусном поражении печени.

14.2 Медикаментозное лечение:

Основным принципом лечения гемофилии является заместительная терапия, для чего используются: препарат фактора свертывания крови VIII (при гемофилии А) или фактора свертывания крови IX (при гемофилии В) (уровень доказательности А). Препараты факторов свертывания применяются плазматические и рекомбинантные.[2,3]. Всемирная федерация гемофилии не отдает предпочтения в пользу одного из препаратов рекомбинантного или плазматического происхождения. UKHCDO рекомендует применение у пациентов с гемофилией А рекомбинантных препаратов свертывания, особенно тем, кто ранее не получал препараты плазмы (уровень доказательности С) [11].

Многочисленные исследования, в том числе CANAL отмечает отсутствие связи смены препаратов факторов свертывания крови с развитием ингибитора, это справедливо как для смены плазменных факторов свертывания крови на рекомбинантные (и наоборот), так и для смены разных плазменных или разных рекомбинантных факторов свертывания крови внутри группы.[13] [15] [21].

Детям, ранее не получавшим профилактическое лечение, а также больным, которым только что поставили диагноз гемофилии В, особенно больным с семейной историей заболевания и / или с генетическими дефектами, предрасположенными к развитию ингибитора, первые введения препаратов следует проводить в стационаре, имеющем возможности лечить сильные аллергические реакции во время первых 10-20 сеансов лечения концентратами факторов.

Следует помнить, что препараты факторов свертывания крови являются биологическими лекарственными средствами. Как и на другие лекарственные средства на данные препараты могут возникнуть аллергические реакции. В данном случае необходимо прекратить введение лекарственного средства, ввести противоотечные препараты (стероидные гормоны, дефигидрамин и пр, согласно протоколам ведения анафилактических реакций и шоков. Взять подтверждающие

тесты (Ig E, проверить уровень эозинофилов в крови, выполнить тест лейколизиса). Терапию в данном случае нужно подбирать в стационаре, используя весь арсенал препаратов заместительной терапии.

При индивидуальном подборе программы заместительной терапии следует по возможности пользоваться тестом генерации тромбина.

Существует два основных терапевтических режима, которые назначаются пациентам с гемофилией:

- Лечение по требованию
- Профилактическое лечение.

Целью лечения «по требованию» является остановка возникших кровоизлияний или кровотечений. Иными словами данное лечение проводится при остро возникших геморрагических состояниях.

Принципы оказания экстренной помощи при возникновении кровотечения

1) Первичный осмотр пациента проводится врачом скорой медицинской помощи, амбулаторной организации, врачом приемного отделения стационарной организации, гематологом или врачом любой другой организации, в которую обратился пациент при возникновении кровотечения.

2) Осмотр пациента с гемофилией должен проводиться в ближайшей организации здравоохранения незамедлительно с целью раннего назначения заместительной терапии факторами свертывания крови и решения вопроса о госпитализации пациента.

3) При установлении факта кровотечения, незамедлительно (не позднее 2х часов с момента возникновения кровотечения) назначается заместительная терапия факторами свертывания крови. Внутривенное введение препаратов факторов свертывания крови VIII или IX осуществляется медицинскими работниками, специалистами скорой помощи, а в домашних условиях самим пациентом или иными лицами после обучения больного и его родителей (законных представителей). Для экстренной остановки кровотечения допускается применение препаратов факторов свертывания крови, находящихся у пациента в рамках профилактического лечения. Если есть сомнение лечить или не лечить, то нужно лечить. (уровень доказательности D).

4) Незамедлительно необходимо в экстренном порядке решить вопрос о госпитализации пациента в профильное отделение (гематология или отделение с учетом специфики геморрагического синдрома (нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, хирургия, травматология, урология и пр.) в случае кровоизлияния в центральную нервную систему, желудочно-кишечное кровотечение, обширной гематомы, кровоизлияния в области головы, шеи, подвздошно-поясничную область, стойкой гематурии. Если госпитализация в профильное отделение затруднена, нужно госпитализировать пациента в ближайшую медицинскую организацию и вызывать профильных специалистов и гематологов по принципу «вызов на себя».

5) Все инвазивные методы исследования, включая эндоскопические инструментальные методы диагностики проводятся только под контролем введения факторов свертывания крови больному.

6) Не допускается внутримышечное введение любых лекарственных средств у больного с гемофилией.

7) Не допускается прием дезагрегантов и препаратов, влияющих на гемостаз без согласования с гематологом.

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии А:

при тяжелой форме:	$Y = M \times L \times 0,5$
при средней тяжести и легкой форме	$Y = M \times (L-P) \times 0,5$

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии В

при тяжелой форме	$Y = M \times L \times 1,2$
при средней тяжести и легкой форме	$Y = M \times (L-P) \times 1,2$

где

Y - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);

M - масса тела больного, кг;

L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента (см таблицу 5 «Процент желаемого уровня фактора и длительность терапии геморрагического эпизода»);

P - исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела больного, повышает содержание фактора VIII в плазме больного на 1,5—2 % , а 1 МЕ фактора IX - повышает содержание фактора IX на 0,8%.(уровень доказательности C)

У детей первого года жизни повышение содержания фактора VIII в плазме больного может быть меньше 1%.

Расчет дозы концентрата фактора VIII у детей первого года жизни:
Доза (МЕ) = Масса тела x (требуемая активность – базальная активность).

Таблица 5.

Процент желаемого уровня фактора и длительность терапии геморрагического эпизода.(уровень доказательности B)

Тип кровотечения	Гемофилия а		Гемофилия b	
	желаемый уровень (%)	продолжительность (дней)	желаемый уровень (%)	продолжительность (дней)
Сустав	40–60	1–2, может быть дольше при неполном ответе	40–60	1–2, может быть дольше при неполном ответе
Неглубокие мышцы / без повреждения	40–60	2–3, иногда дольше при неполном	40–60	2–3, иногда дольше при неполном

сосудисто-нервного пучка (за исключением подвздошно-поясничных мышц)		ответе		ответе
Подвздошно-поясничные и глубокие мышцы с повреждением сосудисто-нервного пучка или значительными кровопотерями				
начальная	80–100	1–2	60–80	1–2
поддержание	30–60	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии	30–60	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии
ЦНС/голова				
начальная	80–100	1–7	60–80	1–7
поддержание	50	8–21	30	8–21
Горло и шея				
начальная	80–100	1–7	60–80	1–7
поддержание	50	8–14	30	8–14
Желудочно-кишечные				
начальная	80–100	7–14	60–80	7–14
поддержание	50	8–14	30	8–14
Почечные	50	3–5	40	3–5
Глубокие ссадины	50	5–7	40	5–7
Хирургическая операция (крупная)				
	80–100	1-7	60–80	1-7

До операции				
После операции	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 7–14
Хирургическая операция (мелкая)				
До операции	50–80	1-7	50–80	1-7
После операции	30–80	1-5, в зависимости от типа процедуры	30–80	1-5, в зависимости от типа процедуры

При наличии обширных гематом с признаками сдавления окружающих тканей, в том числе забрюшинных, желудочно-кишечных кровотечениях поддержание гемостаза при гемофилии А проводится посредством введения фактора свертывания крови VIII каждые 8 ч, при гемофилии В - фактора свертывания крови IX каждые 18 ч (уровень фактора перед следующей инъекцией не должен быть менее 60 %) до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 24 ч фактором свертывания крови VIII или IX.

При кровоизлиянии в головной или спинной мозг поддержание гемостаза при гемофилии А проводится посредством введения фактора свертывания крови VIII каждые 8 ч (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть ниже 100 %), при гемофилии В - фактора свертывания крови IX каждые 12 ч (уровень фактора перед следующей инъекцией не должен быть менее 100 %) до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 24 ч фактором свертывания крови VIII или IX.

При стоматологических вмешательствах, кровотечениях из слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта к заместительной терапии факторами свертывания может быть добавлена транексамовая кислота (уровень доказательности С).

У пациентов с легкой формой гемофилии для купирования геморрагического события может быть применен десмопрессин внутривенно или подкожно из расчета 0,3 мкг/кг веса, однократно. Либо в виде специального назального спрея, разовая доза 300 мкг. (уровень доказательности С)

В качестве дополнительного лечения можно использовать защитные приспособления (шины), покой, лед, компрессию и возвышенное положение конечности (PRICE) при кровотечениях в мышцах и суставах.

При воспалении суставов после острого кровотечения и при хроническом артрите могут использоваться определенные ингибиторы ЦОГ-2.

Острые кровотечения следует лечить в кратчайшие сроки, предпочтительно в течение двух часов.



Рисунок 1. Тактика оказания помощи пациенту с гемофилией при остром кровотечении

Для того чтобы облегчить лечение гемофилии в чрезвычайных случаях, больные должны носить с собой в легкодоступном месте карточку с информацией о диагнозе, тяжести заболевания, состоянии ингибитора, типе лекарства, используемого для лечения, начальной дозе для лечения тяжелого, среднего или легкого кровотечения и контактную информацию лечащего врача/ клиники. [2]

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне [14]: Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне в «профилактическом режиме» [12].

Целью лечения в «профилактическом режиме» является поддержание уровня фактора VIII и IX в плазме более 2%, уменьшение частоты кровотечений и кровоизлияний, предотвращение или уменьшение прогрессирования артропатий, улучшение качества жизни [2]. (уровень доказательности B)

Первичная профилактика – регулярно продолжающееся лечение применяется у детей с тяжелой формой гемофилии A и B. Оптимальное возраст пациента для начала профилактического лечения 1-2 года: до проявления клинических симптомов заболевания (первичная профилактика, детерминированная возрастом) или независимо от возраста у больных, имеющих не более чем одно суставное кровотечение (первичная профилактика, детерминированная первым кровотечением). Первичная профилактика назначается на срок не менее 6 мес. с возможностью последующей пролонгации без ограничений.

Вторичная профилактика - регулярное продолжающееся лечение, назначаемое больным в возрасте после 2х лет или после 2х и более кровоизлияний в сустав, до начала задокументированного поражения суставов.

Третичная профилактика регулярное продолжающееся лечение, назначаемое после документированного (физический осмотр, рентгенография суставов) поражения суставов.

Детям младшего возраста инициация профилактического режима лечения проводится факторами свертывания крови VIII или IX в дозе/кг 50 МЕ 1 раз в неделю. В дальнейшем, в случае отсутствия контроля над кровотечениями, формирования хорошего сосудистого доступа переход на введение препаратов по 30 МЕ/кг 2 раза в неделю. С последующим режимом введения, при необходимости, по 25 МЕ/кг 3 раза в неделю[10]. Проведение профилактического режима терапии требует лабораторного контроля на предмет ингибитора к факторам свертывания: первые 20 введений препарата- лабораторный контроль после каждых 5 введений, последующие 21-50 введений- контроль ингибитора после каждых 10 введений, далее- один раз в 6 месяцев до 150 введений препаратов факторов свертывания VIII/IX.(уровень доказательности D)

Факторы свертывания крови VIII или IX взрослым пациентам вводятся в дозе 15-40 МЕ/кг массы тела, для поддержания уровня дефицитного фактора не менее 2 %. Кратность введения -2- 3 раза в неделю при гемофилии А и 2 раза в неделю при гемофилии В. Подбор дозы препаратов факторов свертывания зависит от возраста пациента, венозного доступа, фенотипа кровотечений, активности, индивидуальной фармакокинетики.

При осуществлении самостоятельного введения факторов свертывания крови пациентами в амбулаторной карте делаются соответствующие отметки и прикрепляется лист «Протокола внутривенного введения факторов свертывания крови» (согласно утвержденного «Алгоритма оказания экстренной помощи больным с гемофилией» от 11.11.2011г).

Профилактическое лечение у пациентов с ингибиторной формой гемофилии, высокореагирующих, которым невозможно проведение индукции иммунной толерантности, имеющим более 4х спонтанных гемартрозов в год или других спонтанных кровоизлияний, должно осуществляться одним из следующих препаратов шунтирующего действия:

- эптаког альфа в дозе 90-120 мкг/кг веса каждый день либо через день;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс (активированный комплекс II, VII, IX, X) 50-85 МЕ/кг веса 3 раза в неделю. [3-5]

Возможно проведение краткосрочной профилактики для прерывания геморрагических рецидивов. Длительность данной терапии составляет 4 – 8 недель (уровень доказательности D).

Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне в режиме «по требованию».

Все принципы амбулаторного лечения «по требованию» изложены в общем пункте 14.2.1. в разделе «лечение по требованию».

Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне с целью обезболивания.

Таблица 6

Стратегии обезболивания у больных с гемофилией (уровень доказательности В)

1	Парацетамол / ацетаминофен Если не эффективны
2	Ингибитор ЦОГ-2 (например: Целекоксиб, мелоксикам и нимесулид и другие; ИЛИ парацетамол / ацетаминофен плюс кодеин (3-4 раза в день) ИЛИ Парацетамол / ацетаминофен плюс трамадол (3-4 раза в день)
3	Морфин: использовать препарат пролонгированного действия с дополнительным препаратом быстрого действия. Увеличить препарат пролонгированного действия, если препарат быстрого действия используется более 4 раза в день

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [8]:

Группа: Препараты, получаемые из крови, плазмозаменяющие средства и средства для парентерального питания (Препараты, получаемые из крови) [7]

- фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);
- фактор свертывания крови IX, порошок Лيوфилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);
- октоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);
- мороктоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);
- нонаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);
- эптаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);
- Антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В).
- **Препараты факторов свертывания крови выбираются по принципу индивидуальной переносимости. В международных рекомендациях нет четких указаний на преимущество выбора. Естественно, при конкретном случае назначается только один вид факторов свертывания крови. При ингибиторной форме возможно их сочетание.**

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения)[8]:

Группа Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

- транексамовая кислота, раствор для инъекций;
- или
- транексамовая кислота таблетки.

Группа Нестероидные противовоспалительные препараты:

- целекоксиб, капсула;
- или
- мелоксикам таблетка;
- или
- парацетамол, таблетка;
- или
- нимесулид таблетка.

(Возможна комбинация и сочетание препаратов данной группы).

Группа Опиоидные анальгетики:

- трамадол, таблетки.

Группа Антиретровирусные лекарственные средства Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

- рибавирин капсула.

Группа Иммуномодуляторы:

- пегинтерферон альфа 2в.

Группа Гормоны гипофиза, гипоталамуса и их аналоги:

- десмопрессин, раствор 4мкг/мл, спрей назальный.

Группа Противотуберкулезные лекарственные средства:

- рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [14]:

В стационаре больному, госпитализированному по поводу острого кровотечения основная тактика основана на купировании геморрагического синдрома, описана выше в разделе 14.2.1.1. при наличии показаний к хирургическому вмешательству при остро возникших состояниях проводится коррекция гемостаза согласно таблице 5. Тактика лечения состояний, по поводу которых требуется хирургическое лечение или лечение иных патологий и состояний, развившихся у пациентов с диагнозом гемофилии, требуется

использование дополнительных протоколов диагностики и лечения данных диагнозов с поправкой на принципы ведения больных с гемофилией.

При плановой госпитализации целью терапии является проведение оперативного вмешательства (см. соответствующий раздел) или коррекции иных патологий и состояний, развившихся у пациентов с диагнозом гемофилии, требуется использование дополнительных протоколов диагностики и лечения данных диагнозов с поправкой на принципы ведения больных с гемофилией.

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [8]:

Группа: Препараты, получаемые из крови, плазмозаменяющие средства и средства для парентерального питания (Препараты, получаемые из крови) [7]

- фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);
- фактор свертывания крови IX, порошок Лيوфилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);
- октоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);
- мороктоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);
- нонаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);
- эптаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);
- Антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В).

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения):

Группа Антисептики:

- хлоргексидин 0,05 – раствор для наружного применения;
- этанол раствор 70, 90 %;
- повидон – йод раствор для наружного применения;
- перекись водорода раствор 3 %;
- йод раствор спиртовой 5 %.

Возможно использование только одного антисептика или их комбинация.

Группа Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- натрий уксуснокислый, натрия хлорид;
- калия хлорид раствор для инфузий;
- декстроза 5% –раствор для инфузии;

- натрия хлорид 0,9% –раствор для инфузии;
- калия хлорид 7,5% –раствор для инъекции в ампулах;
- декстроза 10%- раствор для инфузии.

Возможно применение одного инфузионного раствора или их комбинация.

Группа Спазмолитические лекарственные средства:

дротаверин таблетки;

Группа Опиоидные анальгетики:

- трамадол таблетки;
- или
- морфин 1% –раствор для инъекции.

Группа Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

- транексамовая кислота, раствор для инъекций;
- или
- транексамовая кислота таблетки.

Группа Нестероидные противовоспалительные препараты:

- целекоксиб, капсула;
- или
- мелоксикам таблетка;
- или
- парацетамол, таблетка;
- или
- нимесулид таблетка.

Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация.

Группа Препараты моноклональных антител:

- ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора для инфузии.

Группа Противотуберкулезные лекарственные средства:

- рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

! В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях (например, антибактериальные лекарственные средства и пр).

14. 3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне [2]:

Физиотерапия, включающая гидрокинезотерапию, короткоимпульсную электроанальгезию, ультразвуковая терапия, индуктотермия, электрофонофорез. (уровень доказательности D). Данный вид лечения применяется в качестве реабилитации после гемартрозов, хирургических вмешательств на опорно – двигательной системе.

Противовирусная терапия гепатита В и С (пегилированный интерферон, рибавирин).

Все пациенты с гемофилией должны быть вакцинированы против гепатитов в детском возрасте и при отрицательных результатах лабораторных тестов во взрослом (ИФА, ПЦР) на гепатиты. Вакцины предпочтительно вводить подкожно. Больные с гемофилией и ВИЧ должны получать пневмококковую вакцину и ежегодно противогриппозную вакцинацию.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

Объем медицинской помощи при других видах стационарного лечения определяется тем профилем протоколов диагностики и лечения, согласно которому произведена госпитализация. Коррекция гемостаза проводится в соответствии с настоящим протоколом в разделе «лечение по требованию».

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи:

Объем медицинской помощи определяется алгоритмами и протоколами диагностики и лечения того состояния, по поводу которого потребовалось оказание медицинских услуг в форме скорой медицинской помощи. Коррекция гемостаза проводится в соответствии с настоящим протоколом в разделе «лечение по требованию». Госпитализация больного с кровотечением должна осуществляться незамедлительно в ближайший многопрофильный стационар. Гематологическая помощь должна быть привлечена в виде консультации и/или санитарной авиации по принципу «вызов помощи на себя» с дальнейшим определением тактики ведения пациента. При оказании помощи допускается использование лекарственных средств «факторов свертывания крови», которые находятся у пациента, предназначенными для амбулаторного введения из средств республиканского бюджета. При введении использовании факторов свертывания крови пациента нужно руководствоваться настоящим протоколом (разделом «лечение по требованию») и инструкцией к препарату, особо обращая внимание на соответствие условиям хранения лекарственного средства.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

Малоинвазивные хирургические вмешательства, включая стоматологические (удаление 1-2 зубов) могут осуществляться амбулаторно после консультации врача-гематолога, указывающего регламент заместительной терапии. (уровень доказательности C) в соответствии с настоящим протоколом (раздел «лечение по требованию»).

До проведения любого хирургического вмешательства и через 2-3 месяца после него необходимо проведение лабораторного исследования на ингибитор к фактору свертывания.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Плановое хирургическое вмешательство возможно в многопрофильных лечебных учреждениях, имеющих лабораторную службу, которая обладает техническим и кадровым потенциалом исследования системы гемостаза с определением активности факторов свертывания, ингибирующих антител; анестезиолога, имеющего опыт лечения больных с нарушениями свёртывания крови; гематолога [2](уровень доказательности C).

Хирурги-ортопеды должны получить специальное обучение для проведения хирургического лечения больных с гемофилией.[9]

Синовэктомия:

Синовэктомию следует предусматривать, если хронический синовит продолжает проявляться с частыми повторяющимися кровоизлияниями, неконтролируемыми другими средствами. Варианты синовэктомии включают химический и радиоизотопный синовиортез и артроскопическую или открытую хирургическую синовэктомию. Нехирургическая синовэктомия – это предпочтительный метод лечения.

Радиоизотопная синовэктомия, использующая чистый бета-излучатель (фосфор-32 или иттрий- 90), высокоэффективна, не имеет побочных эффектов, и может выполняться амбулаторно.

Одной дозы фактора свёртывания часто достаточно для одной инъекции изотопа.

Реабилитация менее интенсивная, чем после хирургической синовэктомии, но для после неё всё равно нужно помочь больному снова восстановить силы, проприоцепцию и нормальное функциональное использование сустава.

Если радиоизотопа нет в наличии, то химический синовиортез с рифампицином или хлоргидратом окситетрациклина является адекватной альтернативой.

Химический синовиортез включает еженедельные инъекции до тех пор, пока синовит не будет взят под контроль

Эти болезненные инъекции требуют введения внутрисуставного ксилокаина за несколько минут до инъекции склерозирующего агента, болеутоляющих средств для приёма внутрь (комбинированный препарат с ацетаминофеном / парацетамолом и опиоидом) и дозы концентрата фактора до каждой инъекции.

Хирургическая синовэктомия, открытая или артроскопическая, требует большого запаса фактора свёртывания как для хирургической операции, так и для продолжительного периода реабилитации. Эту процедуру должна выполнять опытная бригада в специализированном центре по лечению гемофилии. Она рассматривается только тогда, когда менее инвазивные и равно эффективные процедуры безуспешны.

Хирургические вмешательства включают в себя также артроскопию, артродез, остеотомию, протезирование суставов.

Лечение псевдоопухоли [1]

Лечение зависит от места, размера, темпов роста и влияния на прилегающие структуры. Варианты лечения включают замещение фактора и наблюдение, аспирацию и хирургическую абляцию. Необходима мультидисциплинарная бригада гематологов, хирургов, ортопедов, травматологов, сосудистых и интервенционных хирургов, невропатологов, нейрохирургов, урологов, реаниматологов. Вся бригада должна иметь знания и желательно опыт работы с подобными больными. Предпочтительней республиканский уровень оказания подобной помощи.

Рекомендуется шестинедельный курс лечения фактором с последующими повторением магнитно-резонансного исследования. Если опухоль уменьшается, продолжать лечение фактором и периодически повторять магнитно-резонансное исследование.

Если необходимо, провести хирургическую операцию; она пройдет намного легче, если опухоль сократилась в размерах.

Очень важно исключить возможную ингибиторную форму при подобных состояниях и обеспечивать гемостаз при хирургическом вмешательстве с использованием шунтирующих гемостатических средств (эптаког альфа, антиингибиторный коагулянтный комплекс).

14.5. Профилактические мероприятия [2]:

Так как заболевание является генетически детерминированным, то косвенно, профилактическим мероприятием можно считать осведомленность пациента о возможном развитии заболевания у него или его потомства. С этой целью реализуется соответствующая диагностика.

Пrenатальная диагностика обычно предлагается тогда, когда в случае идентификации плода с гемофилией, будет рассматриваться прерывание беременности. Однако, её могут проводить и для того, чтобы помочь семье подготовиться и спланировать роды. При родах плода с гемофилией лучше избегать родоразрешающей операции. [20]

Пол плода можно определить, используя диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), характерной для хромосомы Y на плазме / сыворотке крови матери после 7-9 недель беременности или ультразвуковое исследование, начиная с 11 недели беременности.

Анализ проб хорионических ворсинок (CVS) или биопсия является основным методом пренатальной диагностики, и лучше всего его проводить между 9 и 14 неделями беременности. Биопсия, проводимая в более ранние сроки, повышает риск осложнений, включая ненормальное развитие конечностей плода. (Уровень доказательства A)

Амниоцентез можно проводить на 15-17 недели беременности.

14.6. Дальнейшее ведение:

Наблюдение гематолога с целью диспансеризации:

- пациенты с тяжелой формой и пациенты, получающие постоянное профилактическое лечение – не менее 4 раз в год;
- остальные 1 – 2 раза в год.

Наблюдение ортопеда:

- пациенты без нарушений опорно-двигательного аппарата – 1 раз в год;
- остальные – не менее 2 раз в год.

Наблюдение стоматолога:

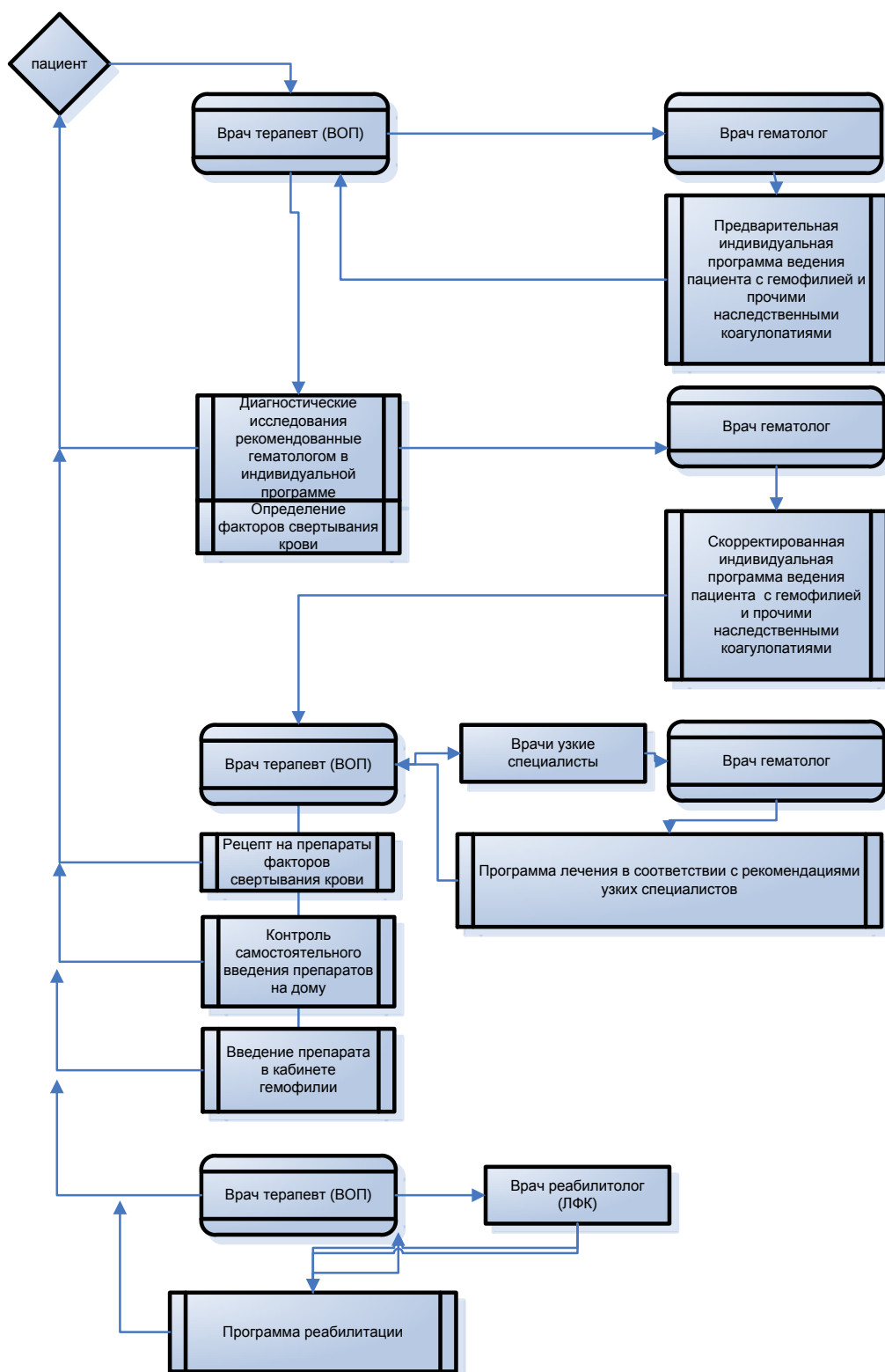
- 2 раза в год, при необходимости чаще;
- остальные специалисты (врач ЛФК, психолог) должны осматривать пациента не реже 1 раза в год. При необходимости чаще.

Контроль уровня фактора и определение ингибитора:

- первые 20 дней введения концентрата фактора свертывания – каждые 5 – дней введения;
- после 20, до 50 дней введения 1 раз в 10 дней введения;
- далее – не реже 1 раза в год.

Объем лабораторной диагностики на амбулаторном уровне описан в соответствующем разделе настоящего протокола.

Терапевты и/или врачи ВОП осматривают пациента по поводу обращений, направляют согласно рекомендациям гематолога на госпитализацию или диспансеризацию. Самостоятельно не определяют индивидуальную программу лечения пациента, а только следуют указаниям гематологов и контролируют эффективность своих действий.



15. Индикаторы эффективности лечения [3]:

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;

- появления признаков хронического синовита или артропатии;
- выраженных спонтанных геморрагических проявлениях другой локализации;

Лабораторный контроль заключается в анализе остаточной активности фактора перед следующим введением (не ниже 1%), анализа наличия ингибитора, и по-возможности построения фармакокинетической кривой в течение 3 – 5 дней.

Критерии ответа на терапию:

- достижение индикаторов эффективности терапии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Пивоварова Ирина Алексеевна – MD, АО «Национальный научный медицинский центр» врач гематолог, главный внештатный гематолог МЗСР РК.
- 2) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, РГКП «Национальный центр педиатрии и детской хирургии» директор, главный внештатный детский гематолог МЗСР РК.
- 3) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ "Карагандинский государственный медицинский университет", заведующая кафедрой внутренних болезней №3, врач-гематолог.
- 4) Загурская Елена Юрьевна – АО «Национальный научный медицинский центр», гематолог.
- 5) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна –АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

- 1) Зоренко В.Ю. – Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий Гематологического центра Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- 2) Косанова А.К., – Доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №3 Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. World Federation of Hemophilia /Guidelines for the management of hemophilia, 2 edition. Montréal, Québec, Canada: Blackwell Publishing Ltd., 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x..

2. Алгоритм ведения больных гемофилией. Утвержден Экспертным Советом Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 22 от 11.10. 2011.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Edinburgh : б.н., 2014.
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501 внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения.
5. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia . 2005 г.
6. Acquired haemophilia A . Dr. Helen CHAN Man Hong. October 2012 г., Specialist in Haematology & Haematological Oncology.
7. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. Guy Young, Benny Sørensen, Yesim Dargaud, Claude Negrier, Kathleen Brummel-Ziedins and Nigel S. Key. 2013 г., Blood.
8. Протокол ведения больных «Гемофилия». Москва : Проблемы стандартизации в здравоохранении., 2006 г., Т. 3.
9. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. 2012, Rodriguez-Merchan EC. 18, 2012 : б.н., Haemophilia, Т. 1, стр. 8 -16.
10. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Christine L. Kempton and Shannon L.Meeks. 364-371., 2014 : The American Society of Hematology Education program.
11. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand. Franchini M, Mannucci PM. 165, Jun 2014 г., Br J Haematol, Т. 6, стр. 600.
12. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. J, Oldenburg. 125, 2015 г., Blood, Т. 13.
13. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. P. C. Ter Avest,* K. Fischer,* M. E. Mancuso, E. Santagostino, V. J. Yuste,§ H. M. Van Den Berg * And J. G. Van Der Bom*. Hemostasis and Trombosis.
14. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. D. KEELING,* C. TAIT_ and M. MAKRIS . 14, 2008 г., Haemophilia, стр. 671-684.
15. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study for the CANAL Study group From the Van Cre. Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom, and H. Marijke van den Berg. 2007 г., Blood.
16. Scientific Working Group Quality of life and Symptoms guidelines. б.м. : European hematology Association.
17. Inhibitors Prevalence, Causes and Diagnosis Owaidah King Faisal Specialist Hospital and RC Saudi Arabia . M., Tarek. March 2012 г., Hemophilia.

18. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor the FEIBA NovoSeven Comparative Study. Astermark J, Donfield SM, DiMichele D.M. et.al. . 2, 2007 г., Blood, T. 109, стр. 546 - 545.
 19. How I treat inhibitors in haemophilia. Makris M., Hay C.R.M., Gringeri A., Doiron R. . 18, 2012 г., Haemophilia, стр. 48-53.
 20. Pregnancy in carriers of hemophilia. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. . 14, 2008 г., Haemophilia, T. 1, стр. 56 - 54.
 21. Switching treatments in haemophilia: is there a risk of inhibitor development Angelo Bianchi . 94, European Journal of Haematology , стр. (284–289).
 22. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Правила хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов».
 23. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2011 года № 593 «Об утверждении Республиканского лекарственного формуляра» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.12.2014 г.
-

Основные осложнения гемофилии [9] [6] [1] [8].

1. Осложнения со стороны костно – суставной системы:

Наиболее вероятными участками кровоизлияний являются кровоизлияния в суставы и мышцы конечностей. У ребёнка с тяжёлой гемофилией, первый гемартроз, как правило, происходит, когда ребёнок начинает ползать и ходить; обычно в возрасте до двух лет, но иногда позже. При неадекватном лечении, повторяющиеся кровоизлияния приводят к прогрессирующему ухудшению состояния суставов и мышц, к резкой потере функциональности из-за потери подвижности, мышечной атрофии, боли и деформации суставов, и контрактур в течение первых-вторых десяти лет жизни.

Синовит обусловлен постоянным воспалительным процессом после гемартрозов в области синовиальной оболочки, которая в последствии гипертрофируется.

Хроническая гемофилическая артропатия:

Хроническая гемофилическая артропатия может развиваться в любое время, начиная со второго десятилетия жизни (и иногда раньше), в зависимости от тяжести кровоизлияния и его лечения. Обусловлен попаданием крови на хрящевую ткань сустава во время гемартроза и усиливается при непроходящем хроническом синовите и повторяющемся гемартрозе, приводя к необратимому поражению сустава. При продолжающейся потере хрящевой ткани развивается прогрессивный артрит, который, включает:

- вторичные контрактуры мягких тканей
- атрофию мышц
- ангулярные деформации

Деформация может также усугубляться контрактурой, следующей за мышечными кровоизлияниями или невропатией. Стадии артропатии определяются рентгенологически (см. таблицу 4)

У больных гемофилией переломы встречаются не часто, возможно из-за более низкой способности к передвижению и более низкой интенсивности физической активности. Однако больной с гемофилической артропатией может рисковать получить переломы вокруг суставов со значительной потерей амплитуды подвижности и в костях с остеопорозом.

2. Псевдоопухоли:

Псевдоопухоль – это потенциально угрожающее жизни состояние, уникальное для гемофилии, которое происходит в результате неадекватного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, прилегающие к кости, которые могут быть непосредственно поражены. Они чаще всего наблюдаются в длинной трубчатой кости или тазу. При отсутствии лечения Псевдоопухоль может

достичь огромных размеров, оказывая давление на нервно-сосудистые структуры и приводя к патологическим переломам. В коже может образоваться свищ, развивается из гематом, патогномонична только для тяжелой формы гемофилии. В процессе развития Псевдоопухоли выделяют три фазы: 1-начальная или обратимая, характеризующаяся формированием вокруг гематомы грануляционного вала, продолжается в среднем около 6 месяцев. На этом этапе возможно спонтанное самоизлечение (детский тип Псевдоопухоли) и регресс на фоне шестинедельного курса заместительной терапии препаратами факторов свертывания. 2-фаза необратимых изменений, характеризуется полным замещением грануляционной фазы зрелой фиброзной, представляет собой ложную геморрагическую кисту, заполненную кровяным детритом и некротическими массами. 3-фаза осложнений зависит от локализации патологического процесса (например, дислокация магистральных сосудов, почек, органов брюшной полости, разрушение крыла подвздошной кости, прорыв наружу через некротизированную капсулу и мягкие ткани и т.д.)

3.Ингибиторная форма:

«Ингибиторы» при гемофилии относятся к антителам иммуноглобулина (IgG), которые нейтрализуют факторы свёртывания. В настоящее время, когда концентраты факторов свёртывания подвергаются соответствующей вирусной инаktivации, ингибиторы факторов FVIII и FIX считаются самыми сильными осложнениями при лечении гемофилии. Развитие ингибитора зависит от наличия генетических и негенетических факторов (возраст начала заместительной терапии, интенсивность лечения, тяжелые кровотечения, оперативные вмешательства). [10]

Присутствие нового ингибитора следует подозревать у любого больного, который клинически не отвечает на лечение факторами свёртывания, особенно, если он прежде отвечал на такое лечение. В этой ситуации, шансы на возврат к норме и период полувыведения перелитого фактора свёртывания сильно снижаются. Ингибиторы чаще встречаются у больных с тяжелыми формами гемофилии по сравнению с больными с умеренной или легкой формами гемофилии. Кумулятивная частота (т.е. риск в течение жизни) развития ингибитора при тяжелой гемофилии типа А находится в диапазоне 20-30% и приблизительно 5-10% при умеренной и легкой форме заболевания.[11]

В развитых странах при тяжелой форме гемофилии типа А ингибитор в среднем развивается к 3 годам жизни и раньше. При умеренной и легкой гемофилии типа А, ингибитор развивается ближе к 30 годам, и часто наблюдается при интенсивном лечении фактором FVIII во время хирургической операции [10] [1] [11] [12] [13]. При тяжелой гемофилии ингибиторы не меняют локализацию, частоту или тяжесть кровоизлияния. При умеренной или легкой гемофилии ингибиторы могут нейтрализовать эндогенно синтезируемый фактор FVIII, при этом фактически преобразуя фенотип больного в тяжелый.

Проявления кровоизлияний при умеренной / легкой гемофилии, осложнённых ингибиторами, чаще напоминают проявления наблюдаемые у больных с приобретенной гемофилией типа А (из-за аутоантител фактора FVIII с большим

преобладанием кровоизлияний подкожных, в слизистую оболочку, урогенитальных и желудочно-кишечных. Следовательно, риск сильных осложнений или даже смертельного исхода от кровоизлияния у этих больных может быть значительным.

Ингибиторы намного реже встречаются при гемофилии В и имеют место у менее 5% пораженных больных.

Во всех случаях, ингибиторы затрудняют лечение гемофилии заместительными концентратами факторов. Поэтому больные, находящиеся на терапии фактором свёртывания, должны проходить скрининговые тесты на развитие ингибитора. [19]

Детям скрининг на ингибиторы следует проводить один раз каждые 5 дней лечения фактором до 20 дней лечения, каждые 10 дней лечения фактором между 21 и 50 днём лечения, и, по крайней мере, два раза в год в течение 150 дней лечения. Для взрослых с более чем 150 днями лечения фактором, помимо 6-12 месячной оценки, любое отсутствие реакции на заместительную терапию концентратов адекватного фактора у ранее реагирующих больных является показанием для оценки на наличие ингибитора. [15]

Измерение ингибитора следует также проводить у всех больных, которые интенсивно лечились в течение более пяти дней, в течение четырёх недель с момента последнего вливания. Ингибиторы следует также оценивать перед хирургической операцией или если тесты на возвращение к норме не такие как ожидаются, и когда в послеоперационный период клиническая реакция на лечение кровоизлияния ниже оптимальной. [16]

Низкорреагирующий ингибитор определяется как уровень ингибитора, который постоянно удерживается < 5 ЕБ/мл, в то время как высокорреагирующий ингибитор определяется по уровню ≥ 5 ЕБ/мл.

Высокорреагирующие (см понятие в разделе лабораторной диагностики) ингибиторы имеет тенденцию не исчезать. Если их не лечить в течение долгого времени, то уровни титров могут упасть и даже стать не обнаруживаемыми, но при этом повторное лечение отдельными продуктами фактора через три-пять дней может дать повторную анамнестическую реакцию. [17]

Некоторые ингибиторы с низким титром имеют транзиторную форму, исчезая в течение шести месяцев первоначального документирования, несмотря на недавние антигенное лечение концентратами фактора.

Ингибиторы с очень низкими титрами могут не обнаруживаться тестом на ингибиторы Бетезда, но могут быть обнаружены ввиду низкого уровня возврата к норме и / или укороченного периода полувыведения ($T_{1/2}$) после введения фактора свёртывания.

У почти 50% больных с гемофилией В с ингибиторами могут развиваться сильные аллергические реакции, включая анафилаксию, на введение фактора FIX. Такие реакции могут быть первым симптомом развития ингибитора.

4. Осложнения, возникающие из-за инфекций, передающихся при переливаниях крови, и других инфекций:

Появление и передача инфекций ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С через продукты факторов свёртывания привело к высокой смертности больных гемофилией в 1980-ые годы и в начале 1990-х годов [1]. Многие исследования, проведённые во всём мире, указывают на то, что передача инфекций ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С через концентраты фактора почти полностью устранена. Распространение вирусных инфекций у пациентов взрослой возрастной категории и диагнозом гемофилия в Республике Казахстан обусловлено тем, что до 2009 года заместительная терапия проводилась преимущественно с использованием криопреципитата. В настоящее время, при проведении адекватной заместительной терапии препаратами факторами свертывания крови имеется возможность терапии данных инфекций, которые рассмотрены в соответствующих разделах настоящего протокола.[21]

Приложение 2

Другие виды лечения, оказываемые при возникновении некоторых распространенных видов кровотечений [2,3]:

Острый гемартроз.

Целью лечения острого гемартроза является остановка кровоизлияния в кратчайшие сроки. Желательно это сделать, сразу же после того, как больной ощутит «ауру», чем после наступления явного отека и боли

В случае развития острого гемартроза необходимо предпринять следующие действия:

- Ввести препарат фактора свертывания крови VIII\IX (в зависимости от типа гемофилии) в дозе 20-30 МЕ/кг веса больного. В случае отсутствия полного регресса патологической симптоматики через 12 часов повторить введение препарата
- Защитить пораженный сустав от статической нагрузки массы тела не менее чем на 24–48 ч, в том числе поддержка костылями и фиксаторами.
- Пораженная конечность должна быть полностью расслаблена в наиболее комфортном для нее положении, что способствует ускорению рассасывания отека.
- Холод способствует уменьшению отека, предупреждает дальнейшее кровотечение и облегчает боль. Необходимо использовать криопакеты сразу же после появления первых симптомов кровотечения. Криотерапию следует применять по 10–15 мин каждые 2 часа и не допускать контакта хладагента с кожей во избежание термической травмы.
- Компрессия снижает отечность, следовательно, и боль. Целесообразно применять эластичные бинты или фиксаторы, однако следует помнить, что слишком тугая давящая повязка может вызвать дополнительные повреждения ткани. Желательно не допускать складок при наложении повязок и не оставлять их на ночь.
- Возвышенное положение конечности снижает приток крови и способствует оттоку крови из поврежденной области. Приподнимать конечность следует выше уровня сердца, освободив ее от сдавливающей повязки, на 20 минут, возвращая в исходное положение на 20

Мышечные кровоизлияния: могут произойти в любой мышце тела, обычно из-за прямого удара или внезапного растяжения.

Мышечное кровоизлияние определяется как эпизод кровоизлияния в мышцу, определённое клинически и / или с помощью визуализирующих исследований, обычно связанный с болью и / или опуханием и ухудшением функциональности, например, хромотой из-за кровоизлияния в заднюю часть голени [1].

Раннее распознавание и соответствующее лечение мышечных кровоизлияний важно для предупреждения стойкой контрактуры мышц, повторного кровоизлияния и образования псевдоопухолей.

Места мышечных кровоизлияний, которые связаны с повреждением нервно-сосудистого пучка, таких как глубокие группы мышц-сгибателей в конечностях, потребуют немедленного лечения, чтобы предупредить стойкое повреждение и потерю функциональности.

Эти группы включают:

- подвздошно-поясничную мышцу (риск феморально-кожного, бедренного и феморального паралича)

- верхне-задние и глубокие задние отделы низа ноги (риск повреждения заднего большеберцового и глубокого малоберцового нерва)

- группу мышц-сгибателей предплечья (риск ишемической контрактуры Фолькмана)

Кровоизлияние может также иметь место в поверхностных мышцах, таких как двуглавая мышца, задние мышцы бедра (трицепс голени), икроножная мышца, четырёхглавая мышца и ягодичные мышцы.

Симптомы мышечного кровоизлияния:

- Ноющая боль в мышце

- Удерживание конечности в положении комфорта

- Сильная боль при растягивании мышцы

- Боль при активном сокращении мышцы

- Напряжение и болезненность при пальпации, и возможное опухание

Поднять фактор больного как можно скорее, желательно, когда больной почувствует первые признаки дискомфорта или после травмы. Если есть повреждение нервно-сосудистого пучка, поддерживать уровень от пяти до семи дней или дольше, как показывают симптомы. Дать покой повреждённой части и приподнять конечность. На мышцу в положении комфорта наложить шину и довести конечность до положения функциональности, насколько позволит боль.

Если это помогает, вокруг мышцы на 15-20 минут каждый час можно прикладывать холодные пакеты / пакеты со льдом. Лёд не должен быть в прямом контакте с кожей. В случае кровоизлияний в критические места, вызывающие синдром сдавливания, и если требуется длительная реабилитация, часто необходимы неоднократные вливания в течение двух-трёх дней или намного дольше. Больного следует непрерывно наблюдать на случай повреждения нервно-сосудистого пучка; в таких случаях может потребоваться фасциотомия.

Поскольку мышечные кровоизлияния могут привести к значительной потере крови, если необходимо, следует проверять и корректировать уровень гемоглобина.

Физиотерапию следует начинать как можно скорее при уменьшении боли и проводить её постепенно для восстановления полной длины, силы и функциональности мышцы.

Во время этого процесса разумно лечение фактором, кроме тех случаев, когда физиотерапевт имеет опыт в лечении гемофилии. Для этого может потребоваться периодическое наложение гипса или шин. Если был повреждён нерв, то

потребуется поддерживающая повязка. Усиливающая боль во время физиотерапии может означать повторное кровоизлияние и должна регулярно подвергаться оценке.

Кровоизлияние в подвздошную-поясничную область.

У этого типа мышечного кровоизлияния уникальное проявление. Признаки могут включать боль внизу живота, в паху, и / или в пояснице и боль при растягивании, но не при вращении, тазобедренного сустава. При этом в средней части бедра может наблюдаться парестезия и другие признаки сдавливания феморального нерва, такие как потеря коленного рефлекса и слабость в четырёхглавой мышце. Симптомы могут быть похожими на острый аппендицит, включая положительные симптомы щеткина-блумберга.

Срочно поднять уровень фактора больного. Поддерживать уровень от пяти до семи дней или дольше в зависимости от симптомов

Госпитализировать больного для наблюдения и контроля боли. Придерживаться строго постельного режима. Ходьба с костылями не разрешается, поскольку для ходьбы требуется сокращение мышц

Ограничить активность больного до исчезновения боли и улучшения разгибания бедра. Программа физиотерапии с тщательным наблюдением – ключ к восстановлению полной активности и функциональности и предупреждению повторного кровоизлияния. До возврата к полной активности рекомендуется восстановление полного разгибания бедра.

При сохранении остаточного нервномышечного дефицита может потребоваться дополнительная ортопедическая поддержка.

Почечное кровотечение

Следует назначить полный постельный режим, интенсивную гидратацию (3000 мл воды на 1 кв. метр площади тела) в течение 48 часов, ввести препараты факторов свертывания крови в дозе 20-25 МЕ/кг веса больного. Не использовать антифибринолитики.

При отсутствии клинического улучшения в течение 2х суток, либо рецидивирующего характера кровотечения необходима консультация уролога для исключения патологии мочевыводящих путей.

минут. [2] [3] [4] [5] [6] [7]

Кровоизлияние в брюшную полость:

Острое кровоизлияние в брюшную полость, включая кровоизлияния в забрюшинное пространство, может проявляться болью в животе и вздутием живота и может ошибочно принято за инфекционные и другие заболевания, требующие хирургического вмешательства. Оно может также проявляться в виде паралитической непроходимости кишечника. Могут потребоваться соответствующие рентгенологические исследования.

Немедленно поднять уровень фактора пациента. Поддерживать уровни фактора (см. таблицы на страницах 71 и 72), до тех пор, пока не будет выяснена этиологии, затем лечить при консультации со специалистом.

Кровоизлияние в головной мозг и центральную нервную систему

Это состояние, представляющее опасность для жизни и требующее срочной медицинской помощи. Сначала провести лечение, затем оценку.

Все посттравматические черепно-мозговые травмы, подтверждённые или подозреваемые, как и серьёзные головные боли должны рассматриваться как внутричерепные кровоизлияния. Не ждать появления последующих симптомов, лабораторной или рентгенологической оценки.

Когда происходит значительная травма или имеют место подобные симптомы, немедленно поднять уровень фактора больного. Дальнейшие дозы будут зависеть от результатов визуализирующих исследований. Уровень фактора поддерживать до тех пор, пока не будет определена этиология. Если кровоизлияние подтверждено, поддерживать адекватный уровень фактора в течение 10-14 дней. Внутричерепные кровоизлияния могут быть показанием для долгосрочной вторичной профилактики (от трёх до шести месяцев), особенно, если наблюдается относительно высокий риск повторного эпизода (например, в присутствии ВИЧ инфекции). Требуется немедленная медицинская оценка и госпитализация. Следует выполнить компьютерную томографию или магнитно-резонансное исследование мозга. На ранних стадиях следует пройти консультацию невролога. Сильные головные боли могут также быть признаком менингита у больных с ослабленным иммунитетом.

Кровоизлияния в горло и шею.

Состояние, угрожающее жизни и требующее срочной медицинской помощи, поскольку может привести к нарушению проходимости дыхательных путей. Сначала провести лечение, затем оценку. В случае значительной травмы или появления симптомов немедленно поднять уровень фактора больного. Поддерживайте уровни фактора до исчезновения симптомов. Ранняя госпитализация в хирургическое или гематологическое отделения. Для предупреждения кровоизлияния у больных с сильным тонзиллитом, показано лечение фактором в дополнение к лечению бактериальными культурами и соответствующими антибиотиками.

Острые кровоизлияния в ЖКТ.

Немедленно поднять уровень фактора больного, Поддерживать уровень фактора до остановки кровоизлияния и определения этиологии. Острые желудочно-кишечные кровоизлияния могут проявляться в виде гематомезиса (кровавой рвоты), кровавого или дёгтеобразного стула.

При признаках кровоизлияния в ЖКТ и /или острого кровоизлияния в брюшную полость потребуются медицинская оценка и возможно госпитализация.

Следует регулярно наблюдать уровень гемоглобина. По мере необходимости лечить шок или анемию,

Лечить источник кровоизлияния:

В качестве вспомогательной терапии можно использовать ЭАК или транексамовую кислоту для больных с дефицитом фактора FVIII и больных с дефицитом фактора FIX, которые не получают лечения концентратами протромбинового комплекса.

Носовые кровотечения:

Наклонить голову больного вперёд, чтобы он не глотал кровь и попросить его мягко выдыхать мелкие сгустки. В течение 10-20 минут следует придавливать марлю, смоченную в ледяной воде, к передней мягкой части носа.

Антигистаминные препараты и лекарства от заложенности носа полезны для кровотечений, характерных для аллергий, инфекций верхних дыхательных путей и сезонных изменений. Если кровотечения продолжительные или происходят часто, провести оценку на наличие анемии и применить соответствующее лечение. Полезно местное прикладывание марли, смоченной ЭАК или транексамовой кислотой. Если кровотечение не проходит или повторяется, проконсультируйтесь с отоларингологом. Для контроля кровотечения может потребоваться передняя и задняя тампонада носа. Носовые кровотечения часто можно предупредить, повышая влажность в окружающей среде, нанося гели (например, вазелин или капли солевого раствора /гель) на слизистую оболочку носа для сохранения влажности, или применяя солевой спрей.

Особенности лечебной тактики у беременных[9]

В своем большинстве средний уровень фактора свёртывания крови у носителей гемофилии составляет 50% уровня здорового человека.

Во втором и третьем триместрах уровень фактора свёртывания FVIII обычно повышается до нормального диапазона. В связи с чем у носителей активность фактора следует измерять во время третьего триместра для того, чтобы принять решения о необходимости введении фактора свертывания крови во время родов (уровень доказательности C). В случае активности дефицитного фактора ниже 50%, необходимо в родах проводить заместительную терапию препаратом фактора свёртывания (уровень доказательности C)

Путь родоразрешения у носителей с нормальным плодом следует выбирать согласно акушерским показаниям. Во избежание риска кровотечений, роды младенцев с известной или подозреваемой гемофилией должны проходить атравматично независимо от того, происходят ли роды через естественные пути или кесаревым сечением (уровень доказательности C).

При влагалищных родах следует избегать использования акушерских щипцов и вакуумной экстракции, а также других инвазивных процедур по отношению к плоду (взятие проб крови с черепа и установка скальповых электродов на кожу черепа плода внутриутробно)

Лечение ингибиторной формы:

Остановка кровотечения при ингибиторной форме:

При гемофилии, осложненной развитием ингибирующих антител, низкореагирующим, расчет разовой дозы препарата фактора свертывания крови производится по формуле:

$$Y = (M \times L \times 0,5) + (40 \times M \times T)$$

где

Y - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);

M - масса тела больного, кг;

L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента (см таблицу 5) «Процент желаемого уровня фактора и длительность терапии геморрагического эпизода»);

Р - исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Т- титр антигена

Купирование кровотечения или кровоизлияния у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А высокореагирующим производится посредством введения одного из препаратов шунтирующего действия:

-эптаког альфа в дозе 90-120 мкг/кг каждые 2-3 часа (или 270 мкг/кг однократно)

-антиингибиторный коагулянтный комплекс (активированный комплекс II, VII, IX, X) 50-100 МЕ/кг веса каждые 8-12 часов (не более 200 МЕ/сутки).

Клиническая эффективность обоих препаратов практически одинакова, составляет около 80% [2]. Однако имеет место индивидуальная эффективность одного из препаратов у 1/3 пациентов[3,4].

Купирование кровотечения у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В производится посредством введения эптаког альфа в дозе 90-120 мкг/кг каждые 2-3 часа (или 270 мкг/кг однократно).[3]

14.3.7.2. Лечение ингибиторной формы

У пациентов с ингибиторной формой гемофилии А элиминация ингибитора возможна при проведении терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ). (уровень доказательности доказательств В). Оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора, в случае титра ингибитора между 5 и 10 ВЕ. Однако сроки лимитируются следующими факторами: комплаентностью пациента, состоянием венозного доступа, титром ингибитора, лабораторным контролем терапии (доступностью диагностики вышеперечисленных лабораторных тестов).

Эффективность ИИТ у пациентов с гемофилией А составляет 70%, с гемофилией В-30% [3]. Предикторами эффективности ИИТ являются: молодой возраст, титр ингибитора на начало ИИТ менее 10 ВЕ, максимальный пик ингибитора менее 200 ВЕ, менее 5 лет между диагностированием ингибитора и началом ИИТ, генетические мутации. В случае если титр выше указанного значения, рекомендуется прекратить инфузии фактора VIII и контролировать титр ингибитора до момента его снижения. (Уровень доказательности В). Сохранение высокого титра ингибитора, не смотря на элиминацию фактора VIII, не является противопоказанием к ИИТ. При проведении ИИТ предпочтение отдается плазменным концентратам фактора VIII, содержащим фактор Виллебранда. (Уровень доказательности С). Для пациентов с высокореагирующим ингибитором, не зависимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ рекомендована начальная схема 100 – 150 МЕ/кг каждые 12 часов. [5] Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50 – 100 МЕ/кг каждый второй день. Если после начала ИИТ титр ингибитора поднимется выше 5 – 7 БЕ необходимо перевести пациента на лечение по схеме, рекомендованной для ИИТ у пациентов с высокореагирующим ингибитором. Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после получения лабораторных данных об элиминации ингибитора (титр ингибитора - менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления и периода полувыведения). Снижение проводится постепенно с постоянным лабораторным контролем. При

этом каждое снижение дозы или кратности возможно только после получения лабораторных данных об отсутствии ингибитора. После достижения дозы в 30 – 50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо продолжить терапию по этой схеме постоянно. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора. При проведении ИИТ не допустимо менять препарат концентрата ф. VIII, поскольку, это значительно ухудшает прогноз терапии.

При проведении процедуры ИИТ необходимо избегать любых воздействий и препаратов, стимулирующих иммунные реакции, в том числе вакцинации, применения препаратов интерферона и других видов иммунотерапии. Рецидивы кровоизлияний ухудшают прогноз ИИТ, поэтому у пациентов с частыми гемартрозами и массивными гематомами мягких тканей в курсе ИИТ показано проведение профилактического лечения шунтирующими препаратами до снижения титра ингибитора менее 1 БЕ. Если в течение 8 – 12 месяцев не происходит снижения титра ингибитора, рекомендовано прекратить ИИТ, перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами. В дальнейшем, после снижения титра ингибитора возможно повторить ИИТ с использованием другого препарата.[3-6] в сочетании с иммунносупрессивной терапией ритуксимабом [12].