

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,  
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ:  
«ГЕМОФИЛИЯ А и Б»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор РИПМЦОГи МЗ РУз

  
\_\_\_\_\_ Д.Ш. Палагова

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 год



**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ**

**«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ГЕМОФИЛИИ А и Б»**

Ташкент – 2025

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ПО НОЗОЛОГИИ

«ГЕМОФИЛИЯ А и Б»

**ТАШКЕНТ – 2025**

## I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

**Гемофилия** – врожденная коагулопатия, сцепленная с X-хромосомой, обусловленная дефицитом ФСК VIII (гемофилия А) или ФСК IX (гемофилия В), приводящая к нарушению свертываемости крови, угрожающему кровотечениями (спонтанными и (или) травматического характера); относительно редкое нарушение, которое, однако, представляет собой сложность для диагностики и лечения.

### 1. Код протокола:

#### Код МКБ – 10-11:

D66.0	Гемофилия А	3B10.0	Гемофилия А
<b>D 67.0</b>	Гемофилия В		Гемофилия В
	<a href="https://mkb-10.com">https://mkb-10.com</a>		<a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1573164739%2Funspeified">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1573164739%2Funspeified</a>

**2. Дата проработки протокола:** - 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

- Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**3. Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов (Ф.И.О., Место работы, звание/должность);**

**Полатова Ж.Ш.** - д.м.н., профессор, директор Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

**Махмудова А.Д.** - д.м.н., заместитель директора по научной работе Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

**Махамадалиева Г.З.** к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделением трансплантации, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

**Бергер И.В.** - к.м.н., заместитель главного врача, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

**Ибрагимова С. З.** - д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

**Еримбетова И. О.** - заведующая 3-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

**Арипова Н.В.** - заведующая 2-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Бабаханова Н.Н.** – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Ризаева Ф.А.** – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Нигматов Х.К.** – врач-гематолог 3-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Абдуллаев М.М.** - врач-гематолог 2-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Якубова А.К.** – заведующая дневным отделением Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Абдурахманова Н.Н.** – врач-трансфузиолог Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Маматкулова Д.Ф.** – к.м.н., врач-гематолог консультативной поликлиники Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)  
**Киличева Г.Х.** – к.м.н., врач физиотерапевт при РСНПМЦ Гематологии  
**Иноятов Х.П.** – к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при» МЗ РУз  
**Садиев З.Р.** – детский гематолог, главный специалист Самаркандской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз  
**Рахматова Н.Н.** - детский гематолог, главный специалист Бухарской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз  
**Игамбердиева М. З.** - детский гематолог, главный специалист Андижанской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз; Узбекистан;

#### **4. Рецензенты:**

- 1. Сулейманова Д.Н.** – профессор, д.м.н., заведующая центром анемии при РСНПМЦ Гематологии
- 2. Negine Khachatryan** – PhD, MD Hemophilia and Thrombophilia center, МОН Armenia

**Дата 25.04.2025г протокол обсуждения Ученого Совета №4**

**- Пользователи протокола:** гематологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой помощи, хирурги, стоматологи, урологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, физиотерапевты, сосудистые

хирурги, трансфузиологи, медицинские сестры и специалисты по профилю жалоб и симптомов.

При наличии клинических признаков у пациента врач любой смежной специальности обязан направить больного к гематологу. 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.) должно возникать подозрение на гемофилию и необходимо проводить ее диагностику путем проверки показателей коагулограммы: АЧТВ, % факторов свертывания крови и др. показатели при необходимости установления диагноза.

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

### - ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛАССОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

КЛАСС	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ПРОВЕДЕНИЕ
<b>I</b>	Конкретные методы лечения / тестирования / лечения / лечения доказаны или общеприняты, а потенциальные выгоды ясны и значительно выше потенциального риска.	Рекомендуется
<b>II</b>	Интенсивность данных и / или мышления различия или операция эффективности / рискованному балансу / балансу риска, которые противоречат преимуществам конкретного лечения / тестирования / лечения / вмешательства.	Согласно цели
<b>IIa</b>	Большинство данных / мнения показывают преимущества / эффективность.	
<b>IIb</b>	Данные / Не очень убеждены в преимуществах / эффективности данных / мнений.	С крайней осторожностью

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа

3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

### **Шкала оценки уровней достоверности доказательств для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

### **Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций**

<b>Уровни убедительности рекомендаций</b>	
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕМОФИЛИЯ А И В» .....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕМОФИЛИЯ А И В».....	44
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕМОФИЛИЯ А И В».....	58
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕМОФИЛИЯ А И В».....	66

## - Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АЛат	–	аланинаминотрансфераза
АСат	–	аспартатаминотрансфераза
ВЕ	–	Бетезда единица
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

## II. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**1. Введение:** Гемофилия – врожденная коагулопатия, сцепленная с X-хромосомой, обусловленная дефицитом ФСК VIII (гемофилия А) или ФСК IX (гемофилия В), приводящая к нарушению свертываемости крови, угрожающему кровотечениями (спонтанными и (или) травматического характера); относительно редкое нарушение, которое, однако, представляет собой сложность для диагностики и лечения.

**2.** Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни являются:

- Предотвращение кровотечений;
- Долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, а также других последствий кровотечения;
- Лечение осложнений после терапии, включая:
  - Развитие ингибиторов;
  - Вирусную(ые) инфекцию(и), передаваемую(ые) через производные крови и требующую(ие) длительного лечения.

Эти цели терапии лучше всего достигаются бригадой специалистов здравоохранения, которые обеспечивают комплексное медицинское обслуживание.

**3. 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 [1,5].

### 3. Клиническая классификация:

- снижение активности фактора VIII –гемофилии А;
- снижение активности фактора IX – гемофилии 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 5ВЕ.

Высокорреагирующие пациенты – титр ингибирующих антител более 5ВЕ.

## III. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

### 1) диагностические критерии:

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. Дебют заболевания, как правило, происходит в раннем детском возрасте в виде рецидивирующего геморрагического синдрома преимущественно гематомного типа, в том числе спонтанных кровотечений. При легкой форме кровотечения возникают после травм или при проведении инвазивных вмешательств.

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, пиелоктазией, 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	- 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

### Локализация кровоизлияний при гемофилии [1]

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

#### - 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.

Медико-генетическое консультирование проводится для определения объема и тактики пренатальной (дородовой) диагностики при планировании деторождения в семье, в которой ранее выявлена гемофилия. Всем мальчикам до 1 года с гемофилией А и В, их матерям и родным сестрам выполняют генетическое исследование для определения типа мутации гена, ответственного за синтез ФСК VIII (IX), соответственно. Генетическое исследование может быть рекомендовано для уточнения риска возникновения ингибиторной формы заболевания и выбора ЛС.

**- Клиническое течение болезни, объективные и физикальные обследования пациентов по данной нозологии:**

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

Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни с начала активного периода у ребенка (гематомы мягких тканей, посттравматические кровотечения из слизистых, гемартрозы). Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные. Гемофилия средней тяжести имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более 2% реже возникают кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурии. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек. Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни. Геморрагический синдром обычно возникает вследствие значительных травм или при хирургическом лечении. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко.

**- Основные и дополнительные лабораторные исследования:**

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

*Лабораторные исследования должны проводиться в каждом регионе Республики Узбекистан. 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 гемофилия.*

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

ОАК;

Коагулограмма развернутая включая Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, Фибриноген;

Определение активности факторов VIII/ IX;

Определение активности ингибиторов к факторам VIII/ IX;

Определение активности фактора Виллебранда в крови

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

0000

✓ ОАМ

✓ Ристоцетин-кофакторная активность

✓ Группа крови и резус фактор

✓ Тест генерации тромбина

✓ Биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, альбумин, креатинин, мочевины, АлАТ, АСаТ, глюкоза)

✓ ИФА и ПЦР на маркёры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов;

- ✓ ИФА на маркеры ВИЧ, при необходимости ПЦР
- ✓ ИФА на маркеры COVID, при необходимости ПЦР
- ✓ NGS, генетические исследования на гемофилию
- ✓ ЭКГ, Эхокардиография
- ✓ УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, почек)
- ✓ Фиброскан печени
- ✓ Компьютерная томография;
- ✓ Магнитно-резонансная томография;
- ✓ Генетические исследования крови.

### **Основные (обязательные) и дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне.**

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

- 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, АЛт, АСаТ, глюкоза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (при постановке диагноза и, при гемотрансфузиях согласно соответствующим и нормативно – правовых актов в области трансфузиологии) [22].
- ПЦР на маркёры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов (согласно соответствующим и нормативно – правовых актов в области трансфузиологии);[22]
- ИФА на маркеры ВИЧ (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим и нормативно –правовых актов в области трансфузиологии); [22]
- ИФА на маркеры COVID, при необходимости ПЦР
- 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.

**- Основные и дополнительные инструментальные исследования**  
*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

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;

Фиброскан печени

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 околоуставных 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;

МСКТ

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.

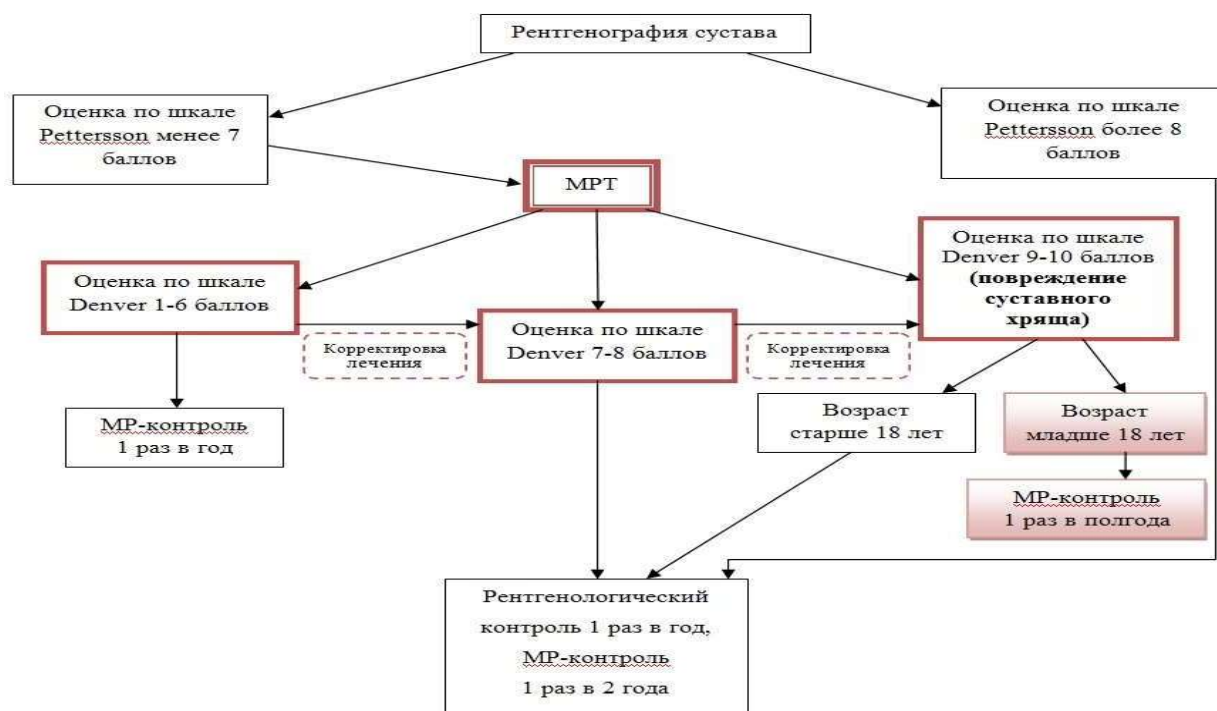
**Рентгенологические стадии артропатии**

<http://www.hemophilia.ru>

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.

Рисунок 1

## Алгоритм применения лучевых методов исследования для контроля за состоянием суставов у пациентов с ГА



**УЗИ суставов:** определение объема излившейся крови, состояния синовиальной оболочки, признаков сдавления окружающих тканей.

- **Показания для консультации специалистов** (профильного специалиста с указанием цели консультации)

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

Хирург: определение показаний для хирургических вмешательств;

Гепатолог: диагностика и лечение вирусного гепатита;

Отоларинголог: 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: 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.

Дифференциальная диагностика  
геморрагических диатезов

Симптомы, лаб-е показатели	Гемор. васкулит	ИТП	Тромбоцитопатии	Гемофилии	Б-ь Виллебранда
Тип кровоточивости	Васкул.-пурпурный	Микроциркуляторный	Микроциркуляторный	Гематомный	Смешанный
ОАК	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ↑СОЭ	Изолированная тромбоцитопения	N	N	N
Длительность кровотечения по Дукке	N	↑	↑	N	↑
Свертываемость	N, ↓	N	N	↑	N
АЧТВ (АПТТ)	N, ↓	N	N	↑	↑
Фактор VIII, ф. IX	N	N	N	↓	N
Ф. Виллебранда	N	N	N	N	↓

Таблица 6

Признаки и симптомы острого кровоизлияния в сустав

Раннее начало кровотечения	Прогрессирующее кровотечение	У новорожденных и маленьких детей
Боль Необычные ощущения (покалывания), «аура» Ограничение движений в суставе Острое кровоизлияние в сустав с суставной болью	Значительная боль Отек Местное ощущение повышения температуры Значительное ограничение движений в суставе Неподвижность	Уменьшение ограничения движений в суставе Соппротивление при движении руки или ноги Предпочтение движений одной конечности перед другой Хромота Замедленная походка при беге Патологический отек или ригидность в суставе

Острое кровоизлияние в сустав	Боль быстро исчезает после последующей инфузии концентрата фактора	
Хронический артрит	Боль, связанная с активностью, быстро исчезает после отдыха	

## 2) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

### 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 гиперменорреи. 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 удлинено, 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.

Таблица 7

Дифференциальная диагностика геморрагических синдромов

Форма патологии	Время кровотечения	Количество тромбоцитов	ПВ	АЧТВ	ФГ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	удлинено	снижено	норма	норма	норма
ТРОМБОЦИТОПАТИЯ	удлинено	норма	норма	норма	норма
Болезнь ВИЛЛЕБРАНДА	удлинено	норма	норма	удлинено	норма
ГЕМОФИЛИЯ А	норма	норма	норма	удлинено	норма
Дефицит VII ф	норма	норма	удлинено	норма	норма
Дефект факторов: I, II, V, X	норма	норма	удлинено	удлинено	норма

#### IV. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Для оказания медицинской помощи применяют гемостатические ЛС - КФСК и (или) иные гемостатические ЛС (лекарственное средство), компоненты крови гемостатического действия (в случае отсутствия КФСК(концентрат фактора свертывания крови) , по иным причинам).

Медицинское применение не зарегистрированных в установленном порядке ЛС и по медицинским показаниям, не упомянутым в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) (off-label), осуществляется по решению врачебного консилиума с письменного согласия пациента (законного представителя).

Выбор КФСК осуществляется с учетом СА (чистоты). Более высокая чистота относительно дефицитного ФСК дает клинические преимущества при возможности выбора ЛС.

Классификация ЛС проводится:

на основе их чистоты:

низкая чистота - менее 10 МЕ/мг белка;

средняя чистота - 10 - 100 МЕ/мг белка;

высокая чистота - 100 - 1000 МЕ/мг белка;

очень высокая чистота - более 1000 МЕ/мг белка;

периода циркуляции (или периода полужизни в организме пациента);

иммуногенности;

формы гемофилии.

**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.

### **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.

Высоко контактные 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.

## 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].

Применение ЛС (лекарственное средство), содержащего фактор FVIII и vWF в комбинации, осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) ЛС. Перед применением данного ЛС рекомендуется медицинский осмотр пациента на уровень активности vWF. Введение указанного ЛС и избыточная активность vWF в крови пациента может повышать риск развития тромбоза.

Перед началом введения КФСК:

врач-специалист оценивает выраженность периферических вен у пациента и возможность внутривенного введения ЛС;

выполняют вакцинацию против гепатита В (после дополнительного введения КФСК).

Вторичная медицинская профилактика кровотечений может осуществляться путем установки центрального венозного катетера типа Port-A-Cath по решению врачебного консилиума.

В случае отсутствия венозного доступа, необходимости частого или длительного использования сосудистого доступа, в том числе, проведения ИИТ, устанавливаются центральный венозный катетер или устройство для постоянного внутривенного доступа, или лечение может осуществляться гемостатическими ЛС, рекомендованными для подкожного введения.

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.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Таблица 8

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
<b>Препараты, получаемые из крови</b>	фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А)	внутривенно	<p><i>Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности и доказательств – I)</i></p>
	фактор свертывания крови IX, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В)	внутривенно	
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В)	внутривенно	
<b>Рекомбинантные факторы свёртывания крови</b>	фактор свертывания крови VII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при массивном кровотечении, при ингибиторной форме гемофилии А или В)	внутривенно	
<b>Рекомбинантные факторы свёртывания крови</b>	фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А)	внутривенно	
	фактор свертывания крови IX, порошок лиофилизированный для	внутривенно	

	приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В)		
<b>Моноклональн ые антитела</b>	Эмицизумаб	п/к	

Таблица 9

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Гемостатики	Транексамовая кислота Этамзилат	в/в, таб	
Антифибринолитики	Е-аминокапроновая Кислота 5%, 100мл	в/в	
Антибактериальные средства	Пеницилины Макролиды Сульфаниламиды Фторхинолоны	в/в, таб	
Глюкокортикостероиды	Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	наружное внутрисуста вное	
Нестероидные противовоспалительные препараты	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Растворы для в/в Таб Капс Порошок	
Противотуберкулезные лекарственные средства	рифампицин лиофилизат для приготовления	внутрисуста вное	

	раствора для инъекций.	
Спазмолитические лекарственные средства	Дротаверин Спазмолгон	в/в, таб
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5% декстроза 10%	раствор для инфузии –раствор для инъекции в ампулах;
Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения

\*Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация

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. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

Таблица 10

**Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне с целью обезболивания.**

**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

### **3) 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.

#### **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 11).

4) дальнейшее ведение сопровождение пациента на амбулаторном уровне проводится врачом гематологом или врачом, проводившим терапию с консультацией гематолога.

5) индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

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.

## ***V. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УЧЕТОМ ВИДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:***

### **1) Показания для плановой госпитализации:**

Плановая госпитализация осуществляется преимущественно в отделения гематологии.

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

При ортопедической и хирургической реабилитации госпитализация осуществляется в отделение гематологии или травматологии и/или ортопедии. Реконструктивно-восстановительные операции, ортопедическая и хирургическая реабилитация больных с рецидивирующими гемартрозами и тяжелой артропатией, лечение ингибиторных форм гемофилии, плановое лечение при наличии сопутствующей патологии.

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 Узбекистан. 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.

## **2) 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, забрюшинные 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.

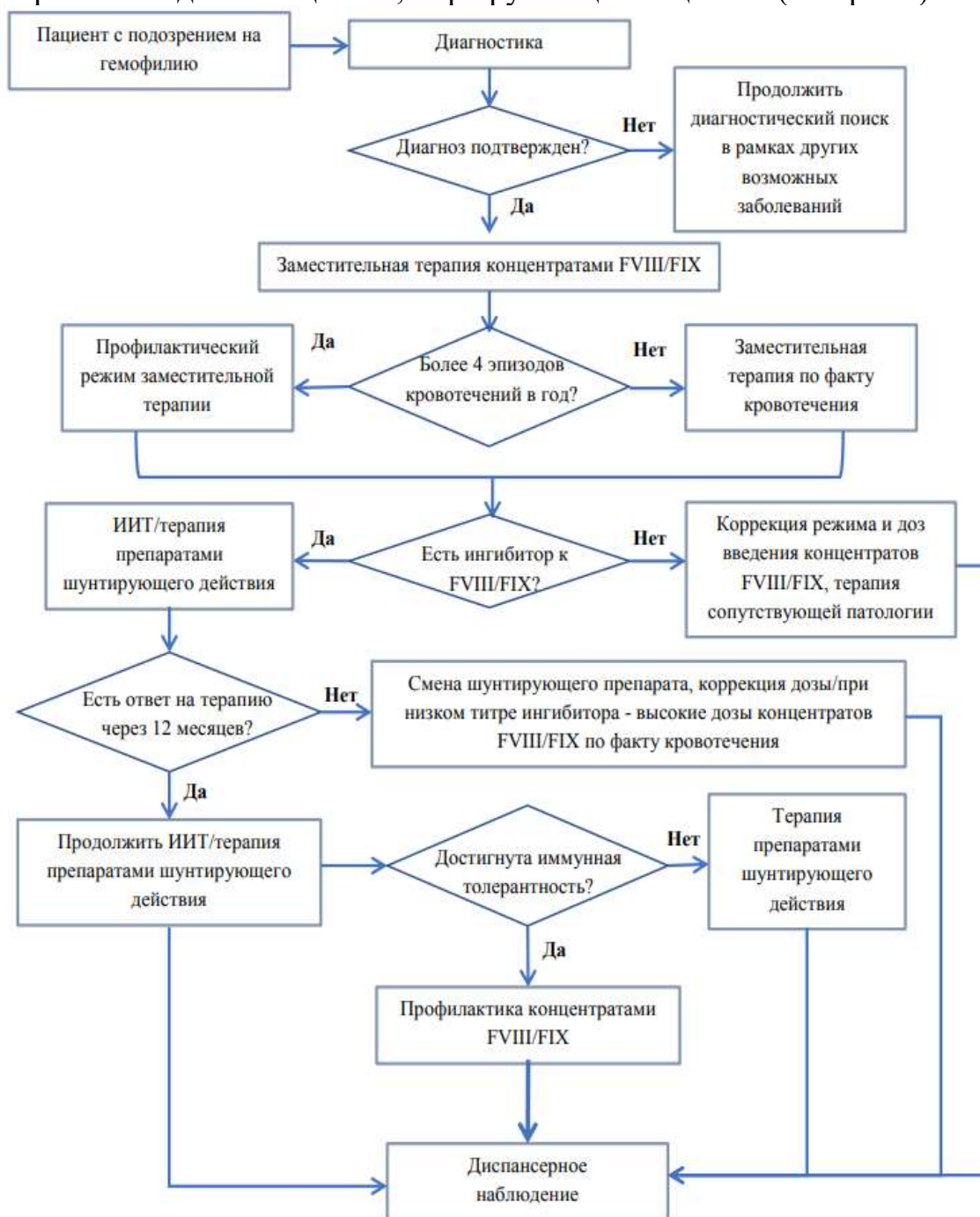
Следует помнить, что при наличии у пациента жизнеугрожающих кровотечений (гематомезис - рвота «кофейной гущей», мелена, признаки ОНМК, легочное кровотечение и пр.) (см понятие жизнеугрожающих кровотечений в таблице 3) и информации о том, что он болен гемофилией (со слов родственников, пациента, при наличии 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. 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 необходимо незамедлительно начать переливание криопреципитата (с согласования регионального гематолога).

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

## ***VI. Тактика лечения на стационарном уровне:***

## 1) карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (алгоритм)



### 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 11.

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

Тип кровотечения	Гемофилия А		Гемофилия В	
	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 сосудисто-нервного пучка (за исключением подвздошно-поясничных мышц)	40–60	2–3, иногда дольше при неполном ответе	40–60	2–3, иногда дольше при неполном 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)				
До операции	80–100	1-7	60–80	1-7
После операции	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	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. (*уровень доказательности С*)

- 2) Немедикаментозное лечение см. аналогичный раздел на амбулаторном уровне.
- 3) **Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [14]:**

В стационаре больному, госпитализированному по поводу острого кровотечения основная тактика основана на купировании геморрагического синдрома, при наличии показаний к хирургическому вмешательству при остро возникших состояниях проводится коррекция гемостаза согласно таблице 11. 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 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.

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

Оценить степень и категорию тяжести кровотечения (см таблицу).

Выяснить, имеется ли у пациента ингибитор к фактору свертывания (со слов пациента) факторам Немедленная госпитализация в ближайшую клинику, вызов гематолога, перейти к исполнению алгоритма оказания экстренной помощи.

При возможности ввести фактор свертывания крови 25 МЕ на кг веса по инструкции к препарату (См. инструкцию к препарату)

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]

**Лечение ингибиторной гемофилии**

Ингибиторы чаще встречаются у пациентов с тяжелыми формами гемофилии А по сравнению с пациентами с умеренной или легкой формами гемофилии. Проявления кровоизлияний при умеренной и (или) легкой гемофилии, осложненных ингибиторами, чаще напоминают проявления, наблюдаемые у пациентов с ПГ типа А (из-за аутоантител фактора ФСК VIII) с большим преобладанием кровоизлияний подкожных, в слизистую оболочку, урогенитальных и желудочно-кишечных. Риск сильных осложнений или даже смертельного исхода от кровоизлияния у таких пациентов может быть значительным.

При гемофилии В ингибиторы встречаются намного реже - у менее 5%

пациентов.

Ингибиторы обычно возникают после введений КФСК VIII или IX (чаще - в первые 50 дней) и определяют тяжесть гемофилии.

Классификация ингибиторов:

титр ингибитора  $<5$  БЕ/мл - ингибитор в низком титре (низкорреагирующий) при условии отсутствия в анамнезе повышения титра ингибитора  $>5,0$  БЕ/мл; титр ингибитора  $\geq 5$  БЕ/мл - ингибитор в высоком титре (высокорреагирующий);

транзиторный ингибитор - ингибитор, исчезающий спонтанно в течение 6 месяцев на фоне продолжающейся в прежнем объеме гемостатической заместительной терапии;

при очень низком титре ( $<0,6$  БЕ/мл) ингибитор может не выявляться, но, при этом, обуславливать укорочение периода полувыведения и величины показателя восстановления (recovery in vivo).

**Лабораторная диагностика и мониторинг ингибиторной формы гемофилии:**

молекулярно-генетическое выявление мутаций гена ФСК VIII (IX), ассоциированных с высоким риском появления иммунных ингибиторов, коагулологическое исследование ингибиторов ФСК выполняют в республиканских центрах, оказывающих специализированную (гематологическую) медицинскую помощь; медицинские показания для исследования на наличие ингибитора:

у взрослых - отсутствие эффекта от введения КФСК у ранее реагирующих пациентов с более чем 150 днями лечения (помимо предусмотренной 6 - 12-месячной оценки);

у детей - на 5, 10, 20, 30 и 50 день профилактического введения КФСК;

Появление ингибитора FVIII/FIX считается самым тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии. Ингибиторы – алло-антитела (IgG), которые нейтрализуют экзогенные FVIII/FIX *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5.*

Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию факторами свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) или появлением кровотечений на профилактической терапии. Наиболее часто ингибиторы появляются у пациентов с тяжелой формой гемофилии (до 30% пациентов с тяжелой формой ГА и до 3-5% пациентов с тяжелой формой ГВ).

Наиболее часто ингибитор развивается в первые 20-50 (до 100) ДВ фактора и после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве.

Поскольку при появлении ингибиторов стандартная заместительная терапия факторами свертывания крови VIII\*\*/октокогом альфа\*\*, мороктокогом альфа\*\*, симоктокогом альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)\*\*\*, туроктокогом альфа, лоноктокогом альфа, руриоктокогом альфа пэгол или концентратом фактора свертывания крови IX\*\*/нонакогом альфа\*\*, албутрепенонакогом альфа становится

неэффективной, риск тяжелых осложнений и даже смерти от кровотечения у этих больных выше. При умеренной или легкой гемофилии ингибитор может нейтрализовать эндогенный FVIII/FIX, преобразуя, тем самым, клинический фенотип заболевания в тяжелую форму.

Особенности течения ингибиторной ГВ. До 50% пациентов с ингибиторной ГВ могут иметь тяжелые аллергические реакции, в том числе анафилаксию, при применении FIX\*\*. Такие реакции часто бывают первым симптомом развития ингибитора.

- У пациентов с гемофилией с низким титром ингибитора рекомендовано купировать кровотечение введением факторов свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) в дозах, превосходящих стандартные в 3 раза, или введением препаратов шунтирующего действия [35].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Комментарии: выбор препарата для лечения должен основываться на титре ингибитора, клиническом ответе на терапию и характере кровотечения.

- Рекомендовано проводить лечение кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора только препаратами шунтирующего действия [3, 9, 20, 36, 37]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

Комментарии: в настоящее время к препаратам шунтирующего действия относятся 2 препарата: антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* и эптаког альфа (активированный)\*\*.

Достоверной разницы эффективности, безопасности и стоимости лечения этими препаратами не получено. Однако имеются данные об индивидуальных особенностях ответа пациента на каждый из препаратов, что необходимо учитывать при выборе лечения в каждом конкретном случае.

Дозы препаратов с шунтирующим действием для купирования кровотечения:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* назначается в дозе 30-100 Ед/кг каждые 12-24 часа. Максимальная суточная доза 200 Ед/кг (для пациентов, получающих эмицизумаб\*\* – не более 100 ЕД/кг/сут);

- эптаког альфа (активированный)\*\* назначается в дозе 90-120 мкг/кг каждые 2-4 часа до остановки кровотечения. Возможно однократное эптакога альфа (активированного)\*\* введение в сутки в дозе 270 мкг/кг.

- Рекомендовано при гемофилии, осложненной ингибитором, проведение длительной профилактической терапии антиингибиторным коагулянтным комплексом\*\* в режиме 85 +/- 15 (60-100) Ед/кг каждые 12 часов при проведении индукции иммунологической толерантности (ИИТ), до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ; вне ИИТ – проведение профилактической терапии антиингибиторным коагулянтным комплексом\*\* в дозе 50-100 Ед/кг 2-3 раза в неделю или через день [38-40].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

- Рекомендовано пациентам с гемофилией, осложненной ингибитором, проводить краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию эптакго альфа (активированным)\*\* в режиме 90 мкг/кг 1 раз в день [9, 20].

*Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

- Эмицизумаб одобрен для профилактики кровотечений у больных гемофилией А (ГА) с ингибиторами фактора VIII (FVIII) и тяжелой формой ГА без ингибиторов FVIII [1, 2]. Эмицизумаб является моноклональным антителом и имеет отличный от препаратов шунтирующего действия (ПШД) и препаратов FVIII механизм действия и фармакокинетический профиль. Рекомендовано пациентам с ингибиторной формой гемофилии А проводить профилактическое лечение препаратом эмицизумаб\*\* в дозах 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем 1,5 мг/кг один раз в неделю или 3.0 мг/кг 1 раз в 2 недели, или 6.0 мг/кг 1 раз в четыре недели. Эмицизумаб\*\* вводится подкожно, выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро [5, 34].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)*

Комментарии: на действие эмицизумаба\*\* не влияет концентрация FVIII и наличие ингибитора к нему.

- Первой линией терапии у пациентов с ингибиторной формой ГА рекомендовано проведение индукции иммунологической толерантности (ИИТ) с целью элиминации ингибитора [9, 10, 41, 42].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)*

Комментарии: оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора.

ИИТ может быть проведена у пациентов с гемофилией А, по решению врачебного консилиума и с письменного согласия пациента (законного представителя пациента). Медицинские показания для ИИТ - лабораторное (включая генетическое) и клиническое (при повторяющихся спонтанных кровотечениях - более 4 в год или более 2 в месяц) подтверждение ингибиторной формы заболевания на фоне неэффективности введения повышенных доз КФСК или препараты шунтирующего действия. ИИТ проводится с применением плазменного КФСК. Медицинское противопоказание к ИИТ - непереносимость плазменного КФСК, подтвержденная документально.

Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. Тем не менее, высокий титр ингибитора не является противопоказанием к ИИТ. ИИТ может проводиться с использованием любого препарата FVIII (фактор свертывания крови VIII\*\*, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда\*\*, октоког альфа\*\*, мороктоког альфа\*\*, симоктоког альфа (фактор свертывания крови VII человеческий рекомбинантный)\*\*), лоноктоког альфа, туроктоког альфа,

эфмороктоког альфа\*\*, руриоктоког альфа пэгол) *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)*

Предпочтительно проводить ИИТ фактором свертывания крови VIII\*\*. При проведении ИИТ недопустимо менять фактор свертывания крови VIII\*\*, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии. Перед проведением ИИТ необходимо убедиться в наличии достаточного количества препарата.

Оптимального режима проведения ИИТ нет. Для пациентов с высокореагирующим ингибитором, независимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ, рекомендована начальная схема 100-150 МЕ/кг препарата FVIII каждые 12 часов. Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50-100 МЕ/кг препарата ежедневно или каждый второй день. Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после достижения следующих показателей: титр ингибитора – менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления (более 66%) и нормализация периода полувыведения (более 7 часов). Снижение дозы препарата проводится постепенно по схеме с постоянным лабораторным контролем. После достижения дозы в 30-50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо продолжить терапию в режиме вторичной/третичной профилактики в данной дозе длительно.

Альтернативным вариантом профилактики после достижения толерантности является применение эмицизумаба\*\* в стандартных режимах. Отмена профилактического лечения может привести к рецидиву ингибитора. Максимальная длительность ИИТ 3 года. Критерии эффективности ИИТ представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Критерии эффективности ИИТ

Эффективность	Критерии
Полный успех	Титр ингибитора < 0,6 БЕ (не менее чем при двух последовательных определениях) Нормализация показателя восстановления (66% и более) на протяжении более чем двух месяцев Нормализация периода полувыведения (более 7 часов)
Частичный успех	Присутствие двух из трех критериев
Частичный ответ	Присутствие одного из трех критериев
Отсутствие ответа	Не выполняется ни один из критериев на протяжении 12 месяцев и более

Выбор препарата для проведения ИИТ должен быть индивидуальным.

При проведении ИИТ необходимо избегать любых воздействий и препаратов, стимулирующих иммунные реакции, в том числе вакцинации, применения препаратов интерферона и других видов иммунотерапии.

- Пациентам с ингибиторной формой ГА во время ИИТ для купирования геморрагического синдрома во время ИИТ рекомендовано применение препаратов шунтирующего действия: антиингибиторного коагулянтного комплекса\*\* или эптакога альфа (активированного)\*\* [3, 9]

При отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течение 12 месяцев возможно проведение повторной попытки ИИТ по решению врачебного консилиума.

В зависимости от ситуации проведение процедуры ИИТ может быть усилено дополнительным введением ЛС ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком вкладышем).

При ингибиторной форме врожденной гемофилии медицинским показанием для использования ЛС ритуксимаб является потеря достигнутого коагуляционного ответа на повышение дозы вводимого КФСК VIII на фоне повышения титра иммунных ингибиторов

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5),*

- Пациентам с ингибиторной формой ГА во время ИИТ для профилактики геморрагического синдрома во время ИИТ рекомендовано применение эмицизумаба\*\* в стандартных режимах [43] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)*

Комментарии: в случае использования эмицизумаба\*\* при проведении ИИТ дозы и режимы введения концентратов #фактора свертывания крови VIII\*\* должны быть изменены: 50-100 МЕ/кг с введением 3 раза в неделю, или через день, или ежедневно в зависимости от титра ингибитора [44].

В сериях клинических наблюдений пациентов, получающих ИИТ на фоне продолжающейся профилактики эмицизумабом\*\* повышения риска побочных и/или тромботических явлений не зарегистрировано.

- Рекомендовано пациентам с ингибиторной формой ГА прекратить ИИТ и перевести пациента на терапию препаратами шунтирующего действия или эмицизумабом\*\*, при отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течение 12 месяцев от начала высокодозной терапии [45].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Комментарии: возможно повторное проведение ИИТ с использованием другого препарата или изменением режима терапии.

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

Гемостатическое ЛС эмицизумаб <2> (моноклональное антитело для подкожного введения) может быть назначено по решению врачебного консилиума, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) в следующих случаях:

ингибиторная форма гемофилии А;

неэффективность процедуры ИИТ с ингибиторной формой гемофилии А;

серьезные нежелательные явления при введении КФСК VIII (анафилаксия, аллергические реакции, другие), зарегистрированные в установленном порядке;

отсутствие венозного доступа;

другие по решению врачебного консилиума.

Рекомендуемый режим дозирования:

с 1 по 4 неделю включительно - 3 мг/кг 1 раз в неделю;

с 5-й недели - в поддерживающей дозе в одном из следующих режимов:

1,5 мг/кг 1 раз в неделю или 3 мг/кг 1 раз в 2 недели или 6 мг/кг 1 раз в 4 недели.

В случае возникновения кровотечения у пациента с ингибиторной формой гемофилии А на фоне профилактического лечения эмицизумабом <3> с целью его купирования необходимо вводить препараты шунтирующего действия в дозе, соответствующей локализации и объему кровотечения:

эптаког альфа в дозе не менее 90 мкг/кг веса, возможно повторное введение в той же или меньшей дозе через 2 - 3 часа - до купирования кровотечения;

АКК в дозе не менее 50 ЕД/кг однократно; при необходимости дальнейшего лечения АКК рекомендована госпитализация, дальнейшее введение лекарственного препарата - при динамическом лабораторном наблюдении для своевременного исключения признаков тромботической микроангиопатии.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Таблица 12

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
<b>Препараты, получаемые из крови</b>	фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А)	внутривенно	<i>Уровень убедительности и рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5</i>
	фактор свертывания крови IX, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного	внутривенно	

	введения во флаконе (при гемофилии В)		
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В)	внутривенно	
	октоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);	внутривенно	<p style="text-align: center;"><i>Уровень убедительности и рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2</i></p>
	мороктоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);	внутривенно	
	нонаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);	внутривенно	
	эптаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);	внутривенно	
<b>Рекомбинантные факторы свёртывания крови</b>	фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А)	внутривенно	

	фактор свертывания крови IX, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В)	внутривенно	
<b>Рекомбинантные факторы свёртывания крови</b>	фактор свертывания крови VII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при массивном кровотечении)	внутривенно	
<b>Моноклональные антитела</b>	Эмицизумаб	п/к	<i>Уровень убедительности и рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5</i>

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.

Таблица 13

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Свежезамороженная плазма		в/в	
Криопреципитат		в/в	
Гемостатики	Транексамовая кислота Этамзилат	в/в, таб	
Антифибринолитики	Е-аминокапроновая Кислота 5%, 100мл	в/в	
Антибактериальные средства	Пеницилины Макролиды Сульфаниламиды	в/в, таб	

	Фторхинолоны		<p style="text-align: center;"><i>Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5</i></p>
Гормоны Глюкокортикостероиды	Десмопрессин, раствор 4мкг/мл Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	Спрей Наружное, внутрисуста вное	
Нестероидные противовоспалительные препараты	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Растворы для в/в Таб Капс Порошок	
Противотуберкулезные лекарственные средства	рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.	внутрисуста вное	
Опиоидные анальгетики	Трамадол Морфин Промедол	в/в	
Спазмолитические лекарственные средства	Дротаверин Спазмолгон	в/в, таб	
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5% декстроза 10%	раствор для инфузии –раствор для инъекции в ампулах;	
Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	
Антиретровирусные лекарственные средства Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	рибавирин	капсула	
Иммуномодуляторы	пегинтерферон альфа 2в.	в/в	

--	--	--	--

\*Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация.

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. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА  
ПРИ ГЕМОФИЛИИ А и В**

Пациентам с гемофилией рекомендовано проводить любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры под прикрытием заместительной терапии факторами свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) [2,3,11,23].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Комментарии: у больных с гемофилией хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения как осложнений гемофилии, так и не связанных с гемофилией заболеваний. Перед любым хирургическим вмешательством необходима консультация в центре лечения гемофилии. Если есть возможность, оперативное лечение лучше проводить в специализированном стационаре. Оперативное вмешательство у пациентов с ингибиторной гемофилией должно проводиться только в условиях специализированного стационара. Врач-анестезиолог-реаниматолог должен иметь опыт лечения пациентов с нарушениями свертываемости крови.

Необходим строгий мониторинг коагулограммы, активности фактора и скрининг на наличие ингибитора. Дозы и продолжительность терапии фактором свертывания крови зависят от типа оперативного вмешательства.

При необходимости проведения таких диагностических процедур, как спинномозговая пункция, пункция артерии, эндоскопическое исследование с биопсией, ведение пациента такое же, как при хирургическом лечении.

**1) цель проведения процедуры или вмешательства:** устранение осложнений основного заболевания, либо другой патологии требующей хирургического вмешательства.

**2) противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- Противопоказания к проведению процедуры согласно протоколам того профиля по которому планируется вмешательство
- Не рекомендовано применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови. Применение таких препаратов может привести к развитию тяжелых кровотечений, которые не контролируются введением факторов свертывания крови. Однако, развившийся тромбоз может потребовать применения антитромботических средств (антикоагулянтов, B01A по АТХ классификации). Предпочтение надо отдавать препаратам кратковременного действия. Каждый раз необходимо анализировать соотношение пользы и риска от применения антитромботических средств (антикоагулянтов и ингибиторов агрегации тромбоцитов).

**3) показания к процедуре или вмешательству**

- развившееся осложнение требующее незамедлительного или планового хирургического вмешательства,
- стоматологическая помощь
- *circum cizi*
- псевдоопухоли

- любые другие виды вмешательства (аппендектомия, язвы желудка и 12 п/к и др.)

**4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство;**

Специалист должен обладать дипломом ВОП и специализацией по направлению, по которому планируется вмешательство. Хирургическое лечение пациентов с гемофилией должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения пациентов с гемофилией, либо осуществить консультацию с врачом гематологом перед процедурой.

**5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

- Общий анализ крови.
- Определение группы крови и резус фактора
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Коагулограмма.
- Определение ингибитора к VIII или IX факторам.
- Маркеры гепатитов.
- Обследование на ВИЧ инфекцию, RW.

Необходим строгий мониторинг коагулограммы, активности фактора и скрининг на наличие ингибитора. Дозы и продолжительность терапии концентратом фактора свертывания крови зависят от типа оперативного вмешательства

**б) требования к проведению процедуры или вмешательства:** процедура должна проводиться в специализированном учреждении/ многопрофильном стационаре/гематологическом центре в специально выделенном помещении, предназначенном для проведения подобных процедур.

**7) требования к подготовке пациента** (описание процесса подготовки пациента к проведению процедуры или вмешательства), а также непосредственная методика проведения процедуры (вмешательства);

Пациентам, получающим профилактическое лечение эмицизумабом\*\*, рекомендовано проводить любое оперативное вмешательство или инвазивную процедуру без отмены препарата с применением стандартных доз фактора свертывания крови VIII\*\*/фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда\*\*/ октокога альфа\*\*/мороктокога альфа\*\*/ симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)\*\*[49]/лоноктокога альфа/туроктокога альфа/эфмороктокога альфа\*\*/руриоктокога альфа пЭГОЛ.

Для пациентов с ГА, осложненной ингибиторами и получающих эмицизумаб\*\*, препаратом выбора является эптакот альфа

(активированный)\*\* в стандартных дозах. При необходимости назначения антиингибиторного коагулянтного комплекса\*\* начальная доза не должна превышать 50 Ед/кг, и суточная доза не должна превышать 100 Ед/кг [50].

### **Стоматологическая помощь.**

Местная анестезия у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии может проводиться только после введения фактора свертывания крови [60,62]. Для больных гемофилией важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку. Плановые стоматологические осмотры должны проводиться не менее 2 раз в год. Обычные осмотры врача-стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами. Однако необходимо иметь в свободном доступе гемостатические средства (факторы свертывания крови VIII/IX, антифибринолитические средства).

При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие врача-стоматолога и врача-гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры выполнять под строгим контролем гемостаза и после консультации врача-гематолога. При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой кислоты (за исключением детей младше 1 года) или других антифибринолитические средства с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии факторами свертывания крови. Возможно использование гемостатических средства для местного применения после удаления зубов. При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может понадобиться госпитализация пациента в стационар. Следует воздержаться от применения НПВП, особенно ацетилсалициловой кислоты. Особого внимания требует профилактика во время стоматологических процедур у пациентов с ингибиторами к фактору VIII/IX.

### **8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства:**

- устранение осложнения, приведшего к хирургической процедуре или хирургическому вмешательству.

### **Физиотерапевтическое лечение**

Физиотерапия, включающая гидрокинезотерапию, короткоимпульсную электроанальгезию, ультразвуковая терапия, индуктотермия, электрофонофорез. *(Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5))*

Данный вид лечения применяется в качестве реабилитации после гемартрозов, хирургических вмешательств на опорно – двигательной системе.

### **Противовирусная терапия гепатита В и С**

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.

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

### **Вакцинация**

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

#### **4) 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 свертывания крови; гематолога [2] (*уровень доказательности С*).

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 синовииортез и артроскопическую или открытую хирургическую синовэктомию. Нехирургическая синовэктомия – это предпочтительный метод лечения.

Химический синовииортез с рифампицином является адекватной альтернативой. Химический синовииортез 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, артрорез, 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 пройдёт 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).

#### **5) 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.

#### **б) 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.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИЛИ  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А И В**

Распространенность гемофилии в общей популяции составляет 1:10 000 населения. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ), и составляет 80–85% общего числа случаев. Подавляющее большинство больных гемофилией – мужчины. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (больной гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут быть клинические проявления гемофилии [1].

2) Профилактическая терапия – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А и В. Профилактика заключается в систематическом применении факторов свертывания крови или эмицизумаба (последний только для пациентов с тяжелой формой гемофилии А) с целью предотвращения кровотечений и развития гемофилической артропатии. Профилактическая терапия, которая начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и, хотя бы, до второго эпизода гемартроза называется первичной.

Профилактическое введение любого препарата лучше проводить утром, чтобы максимальная активность фактора в крови была в период наибольшей активности. Протокол проведения профилактической терапии должен быть индивидуальным, насколько это возможно, в зависимости от возраста, венозного доступа, фенотипа кровотечений, активности фактора, коморбидности, социальной активности пациента и особенностей фармакокинетической кривой.

### **Профилактическое введение**

Первичная медицинская профилактика гемофилии у пациентов в возрасте от 1 до 18 лет осуществляется по следующим медицинским показаниям: базовая активность ФСК VIII (IX) не более 0,02 МЕ/мл (2,0%), отсутствие в анамнезе эпизодов внутрисуставного кровоизлияния или имеющиеся в анамнезе 1 - 2 эпизода внутрисуставного кровоизлияния и не более 5 дней введения КФСК. Во избежание развития ингибиторной формы гемофилии у пациентов в возрасте до 1 года назначают медицинскую профилактику ингибиторной формы гемофилии с целью формирования иммунологической толерантности к вводимому КФСК путем длительного (не менее 50 недель) введения малых доз (25 - 30 МЕ/кг) КФСК с кратностью 1 раз в неделю.

Медицинские противопоказания:

появление в период профилактического введения КФСК ингибитора к ФСК VIII (IX) в количестве  $>0,6$  БЕ/мл;

возникновение тяжелой аллергической реакции на введение КФСК VIII (IX); травма или необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства, медицинские показания к которому возникли после начала профилактического введения (режим медицинской профилактики может быть возобновлен после выполнения хирургического вмешательства, а

имевшие место дни введения подлежат учету в общем количестве дней введения КФСК).

В течение первых 100 дней профилактического введения КФСК VIII (IX) пациенту противопоказано:

выполнение профилактических прививок;

плановое хирургическое вмешательство;

внутримышечное введение любых ЛС.

На 5, 10, 20, 30 и 50 день профилактического введения КФСК определяют показатели коагулограммы, активность ФСК VIII (IX), уровень (титр) ингибиторов к ФСК VIII (IX).

После завершения этапа медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии, включающего первые 50 дней введения КФСК, продолжают первичную медицинскую профилактику геморрагических осложнений, осуществляя дальнейшее введение КФСК в дозе 25 - 30 МЕ/кг 1 раз в неделю. После 100 дней профилактического введения КФСК, пациенту разрешено выполнение профилактических прививок, в том числе, путем внутримышечных инъекций, которые осуществляются в день введения очередной профилактической дозы КФСК (25 - 30 МЕ/кг).

При возникновении гемартроза или иного кровотечения на этапе первичной медицинской профилактики пациенту вводят КФСК VIII в дозе 30 - 50 МЕ/кг 2 раза в сутки или КФСК IX в дозе 50 - 80 МЕ/кг каждые 18 часов в течение 3 - 5 дней до исчезновения симптомов кровотечения.

После ликвидации острых явлений продолжают введение КФСК в режиме медицинской профилактики из расчета 25 - 30 МЕ/кг 1 раз в 5 - 6 дней (первое кровотечение) или 1 раз в 3 - 4 дня (повторное кровотечение). Дни, на протяжении которых были ликвидированы геморрагические проявления, засчитывают в общее число дней введения.

При возникновении на этапе профилактического введения КФСК третьего гемартроза или иного кровотечения пациенту с целью гемостаза вводят КФСК VIII в количестве 30 - 50 МЕ/кг 2 раза в сутки или КФСК IX в количестве 50 - 80 МЕ/кг каждые 18 часов в течение 3 - 5 дней до исчезновения симптомов кровотечения.

После ликвидации острых явлений продолжают введение КФСК в режиме вторичной медицинской профилактики на основе ФКИ.

Введение подобранной по результатам ФКИ дозы КФСК выполняют 1 - 3 раза в неделю.

В случае выявления ингибиторов в количестве  $\geq 0,6$  БЕ/мл выполняют повторное определение титра ингибиторов через 1 неделю. При повторном выявлении ингибиторов дополнительно проводят ФКИ. Несоответствие между ожидаемым и полученным коагуляционным ответом в связи с появлением ингибиторов к вводимому КФСК является медицинским показанием для прекращения профилактического введения КФСК VIII (IX).

### **Вторичная медицинская профилактика кровотечений:**

кратковременная вторичная медицинская профилактика - периодически проводимое лечение при наличии следующих медицинских показаний:

повторное, не связанное с травмой кровотечение, или кровоизлияние в сустав, в мягкие ткани (гематомы), независимо от локализации (4 - 8 недель);

любые хирургические вмешательства (кроме ортопедических) (4 - 12 недель);

состояние после эндопротезирования сустава (6 - 12 месяцев, более - при наличии медицинских показаний по решению врачебного консилиума);

состояние после синовиртеза (до 6 месяцев по решению врачебного консилиума);

проведение реабилитационного лечения опорно-двигательного аппарата (на период медицинской реабилитации);

долговременная (длительная) вторичная медицинская профилактика - регулярное лечение, назначаемое пациентам старше 1 - 2 лет жизни по медицинским показаниям:

после более чем двух внутрисуставных кровоизлияний;

пациентам старше 18 лет, получавшим профилактическое лечение до 18 лет (на основании переводного эпикриза) - по решению врачебного консилиума;

пациентам с рецидивирующими, спонтанными кровотечениями, неэффективностью проводимого лечения - по решению врачебного консилиума;

дозировка и режим введения КФСК для домашнего лечения определяются на основе ФКИ, исходя из необходимости поддержания остаточной коагуляционной активности дефицитного ФСК VIII (IX) в плазме крови не  $<2,1\%$  (0,021 МЕ/мл) перед очередным введением. Перед началом вторичной медицинской профилактики оценивают степень тяжести заболевания, степень поражения суставов (амплитуда движений сгибательная, разгибательная, атрофия мышц, фиксированная контрактура), лабораторные показатели, функциональные методы исследований:

общий анализ крови;

биохимическое исследование крови (включая общий белок, глюкозу, креатинин, мочевины, билирубин и его фракции, аланинаминотрансферазу (далее - АЛТ), аспарагинаминотрансферазу (далее - АСТ);

определение маркеров парентеральных вирусных гепатитов В и С;

коагулограмма (активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (далее - АЧТВ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, ФСК VIII (IX), ингибитор к ФСК VIII (IX), D-димеры, антитромбин III);

общий анализ мочи;

электрокардиограмма (далее - ЭКГ);

рентгенологическое исследование суставов, в которых были кровоизлияния;

индивидуальный расчет дозы и кратности введения КФСК производится на основании ФКИ. Расчет профилактической дозы осуществляют с учетом фасовки ЛС, округляя ее величину в сторону увеличения;

дальнейший мониторинг ФКИ выполняют на протяжении первого года через 6 месяцев профилактического введения, а в последующем - каждые 12 месяцев в день очередного введения профилактической дозы.

В некоторых случаях (при повышенном травматизме, индивидуальных особенностях фармакокинетики в отсутствие ингибитора к FVIII) возможно применение более высоких доз факторов свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) для профилактического лечения.

### 3) виды профилактики или реабилитации:

- Медико-генетическое консультирование
- Профилактика гемартрозов и других кровотечений
- Хирургическая и изотопная синовэктомия (иссечение синовиальной оболочки суставов)
- Организация раннего введения антигемофилических препаратов на дому
- В наиболее тяжелых случаях показано систематическое профилактическое введение концентрата факторов свертывания
- При хирургическом вмешательстве желательна консультация гематолога и введение недостающих факторов свертывания крови до развития кровотечения.
- Физиотерапия

### 4) Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

Всем пациентам с тяжелой формой гемофилии и/или с тяжелым клиническим фенотипом заболевания рекомендовано проведение первичной профилактики с целью предотвращения развития гемофилической артропатии и инвалидизации пациентов [4,11]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)*

Пациентам с частыми повторяющимися кровоизлияниями в суставы (особенно пациентам, имеющим суставы-мишени) рекомендовано проведение вторичной или третичной профилактики [20,27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

Рекомендуемым режимом профилактики является [7,20,22,24,28–32]: пациентам с ГА – инфузия фактора свертывания крови VIII\*\* (плазматического фактора свертывания крови VIII) / мороктоког альфа\*\*, симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)\*\* , туроктоког альфа в дозе 25-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю; инфузия октокога альфа\*\* у детей младше 6 лет в дозе 20-50 МЕ/кг 3-4 раза в неделю, для пациентов 6 лет и старше 25-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю, инфузия лоноктокога альфа у детей младше 12 лет в дозе 30-50 МЕ/кг 2-3 раза в неделю, для пациентов 12 лет и старше 20-50 МЕ/кг 2-3 раза в неделю; инфузия эфмороктокога альфа\*\* в дозе 50 МЕ/кг с 3-5 дневным интервалом, доза и кратность введения может быть скорректирована на основе ответа пациента в диапазоне от 25 до 65 МЕ/кг; инфузия руриоктокога альфа пэгол у детей младше 12 лет в дозе 55 МЕ/кг 2

раза в неделю, для пациентов 12 лет и старше 40-50 МЕ/кг 2 раза в неделю. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Пациентам с ГВ – инфузия фактора свертывания крови IX\*\* в дозе 25-40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю; инфузия нонаког альфа\*\* 40-50 МЕ/кг 1 раз в 3-4 дня (нонаког альфа для детей до 6 лет – 2 инфузии в неделю, 33-87 МЕ/кг [32]), инфузия албутрепенонаког альфа в дозе 35-50 МЕ/кг один раз в неделю. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

### **3.1. Методы и процедуры профилактики:**

***Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование артропатии и улучшить качество жизни.***

1) 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 убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

2) **Первичная профилактика** – регулярно продолжающееся лечение применяется у детей с тяжелой формой гемофилии А и В. 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.

3) **скрининг** - 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.

Пренатальная 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 А)*

4) **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. Вторичную профилактику проводят в амбулаторных условиях многопрофильной клиники, или в поликлинических условиях гематологического центра *(Уровень доказательства А)*

5) **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] *(уровень доказательности D)*.

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 записи и отметки и прикрепляется лист «Протокола внутривенного введения факторов свертывания крови».

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*).

Причинами недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии могут быть: развитие ингибитора к фактору свертывания крови, назначение недостаточной дозы и/ или кратности введения, несоблюдение режима введения и дозировок пациентом и родителями, индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата.

Решение о повышении дозы или кратности введения препарата при профилактической терапии должно быть принято, если имеются объективные клинические или лабораторные данные о ее неэффективности.

**Таблица 1.**

### **Виды профилактики при гемофилии**

<b>Вид</b>	<b>Описание</b>
Первичная	Регулярное проведение заместительной терапии. Начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода гемартроза
Вторичная	Регулярное проведение заместительной терапии. Начинается после двух или более гемартрозов до появления признаков повреждения суставов
Третичная	Регулярное проведение заместительной терапии. Начинается при подтверждении повреждения суставов. Может быть начато в любом возрасте
Периодическая	Введение концентратов факторов с целью предотвращения кровотечений не более 45 недель в год

### **3.2. Методы и процедуры реабилитации:**

Пациентам с гемофилией с поражением элементов опорно-двигательного аппарата рекомендовано долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация, а также санаторно-курортное лечение с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса [24]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

#### **Цель реабилитации:**

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;

- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

#### **4. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).**

Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование артропатии и улучшить качество жизни. Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии факторами свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации. Пациентам с активностью фактора  $\geq 5\%$  постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений факторов свертывания крови.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях: более 2-х эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появления признаков хронического синовита или прогрессировании артропатии, возникновения жизнеугрожающих кровотечений.

#### **5.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины);**

- Всем пациентам с тяжелой формой гемофилии и/или с тяжелым клиническим фенотипом заболевания рекомендовано проведение первичной профилактики с целью предотвращения развития гемофилической артропатии и инвалидизации пациентов [4, 11]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)*
- Пациентам с частыми повторяющимися кровоизлияниями в суставы (особенно пациентам, имеющим суставы-мишени) рекомендовано

проведение вторичной или третичной профилактики [20, 27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

**5.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур** (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Каждые 6-12 месяцев у пациентов следует оценивать:

- Состояние костно-мышечной системы: клинические показатели измерять ежегодно, а радиологические показатели, как указано;
- Использование концентратов факторов свёртываемости крови;
- Развитие ингибиторов: выполнять скрининг-тесты на ингибиторы, как указано выше;
- Инфекции, связанные с переливанием крови (если это применимо): оценивать наличие ВИЧ, вирусов гепатита С и В, и других инфекций, если они обнаружены;
- Качество жизни.

### ***ЭТАПЫ И ОБЪЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ***

Пациенты с гемофилией должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра, врача-травматолога-ортопеда, врача стоматолога, врача-физиотерапевта, врача ЛФК, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией [1,24]. Осмотр пациентов врачом-гематологом, врачом-травматологом-ортопедом и врачом стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре нарушений гемостаза, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой [1,6].

Диспансерное наблюдение за пациентами с гемофилией включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния периферической венозной системы.

Лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, ингибиторов. Выявление сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с гемофилией рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре либо в гематологическом стационаре при многопрофильной клинике (по возможности) [1,3]. *Уровень*

*убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Комментарии: у пациентов или врачей, к которым они обращаются, круглосуточно должна быть возможность контакта с врачом-гематологом, имеющим опыт лечения больных с нарушениями гемостаза.

### ***ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ С УКАЗАНИЕМ УРОВНЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ:***

Пациентам с подозрением на гемофилию, а также пациентам с верифицированной гемофилией при каждом визите к врачу-гематологу рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), с обязательным включением следующих параметров: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови для контроля состояния свертывающей системы крови [1,3,6]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)* Комментарии: для гемофилии характерно изолированное увеличение АЧТВ, при сохранении других показателей в пределах нормальных значений. Необходимо иметь в виду, что при проведении скрининга у пациентов с легкой формой гемофилии возможны нормальные значения АЧТВ.

Для экстренного контроля эффективности терапии необходимо использование теста АЧТВ (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако эти данные не позволяют дифференцировать значения активности выше 30-50% и не отражают прямой корреляции с активностью факторов VIII и IX.

Пациентам с подозрением на гемофилию, рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа крови и исследование уровня тромбоцитов в крови для контроля показателей крови [1,3,6]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

1) основные диагностические мероприятия:  
снижение активности FVIII/FIX ниже 50%;  
наличие ингибитора

*Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

2) дополнительные диагностические мероприятия:  
отсутствие приобретенных коагулопатий;  
наличие мутаций генов FVIII или FIX.

*Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

### ***ТАКТИКА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ УРОВНЯ:***

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности;

Для пациентов с тяжелой формой гемофилии А рекомендовано проведение профилактического лечения эмицизумабом<sup>\*\*</sup>: нагрузочная доза 3 мг/кг массы тела - 4 введения с интервалом в 7 дней, с последующим регулярным введением препарата в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю или 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели [34]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

Комментарии: эмицизумаб<sup>\*\*</sup> представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный FIX с FX и восполняющее функции активированного FVIII. На действие эмицизумаба<sup>\*\*</sup> не влияет концентрация FVIII и наличие ингибитора к нему. Решение вопроса о применении эмицизумаба<sup>\*\*</sup> принимается лечащим врачом с учетом дополнительных факторов (венозного доступа, клинического течения заболевания, наличия артропатии, комплаентности и коморбидности пациента). Возможно применение у пациентов любого возраста. Эмицизумаб<sup>\*\*</sup> вводится подкожно, выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро. При возникновении кровотечения при проведении профилактики эмицизумабом<sup>\*\*</sup> необходимо дополнительное введение фактора свертывания крови VIII<sup>\*\*</sup> (предпочтительно)/октоког альфа<sup>\*\*</sup>/мороктоког альфа<sup>\*\*</sup>/симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)<sup>\*\*</sup>/туроктоког альфа в стандартных дозировках.

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности.

Реабилитационные мероприятия и ЛФК целесообразно начинать после прекращения болевого синдрома, учитывая локальный статус места повреждения. Если пациент не получает постоянное профилактическое лечение, после купирования кровотечения показана кратковременная профилактика, особенно на время реабилитации. Пункции сустава с аспирацией содержимого показаны при: гемартрозе с болевым синдромом, при наличии большого объема крови в полости сустава, при признаках развития гнойного артрита, развитии на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений.

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Пациентам с гемофилией с поражением элементов опорно-двигательного аппарата рекомендовано долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация, а также санаторно-курортное лечение с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса [24]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Комментарии: основным клиническим проявлением гемофилии являются рецидивирующие кровоизлияния в суставы, что необратимо приводит к развитию деформирующей артропатии и хронического синовита у этих пациентов.

Поражение опорно-двигательного аппарата существенно лимитирует социальную адаптированность пациентов, ухудшает их качество жизни. Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и врачами-

гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

Возможны такие виды терапии как:

- школа психологической профилактики для пациентов и родственников;

- воздействие ультразвуком при заболеваниях суставов;

- лекарственный ультрафонофорез при заболеваниях суставов;

- электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов;

- воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия);

- воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ);

- воздействие переменным магнитным полем (ПеМП).

### ***ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ***

Профилактическая терапия должна контролироваться клинически и лабораторно. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях:

- более 2 эпизодов спонтанных гемартрозов в год;
- 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.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ПАЦИЕНТАМ С ГЕМОФИЛИЕЙ А и В**

***ЦЕЛИ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:***  
Облегчение страданий пациента, уменьшение болевого синдрома, поддержка психосоматического состояния.

***ТАКТИКА ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:***

1) немедикаментозное лечение: общеохранительный режим,  
Диета: назначается лечебный стол No15 (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.

**- основные лечебные мероприятия с указанием уровня доказательности:** Существует два основных терапевтических режима, которые назначаются

пациентам с гемофилией:

- Лечение по требованию
- Профилактическое лечение.

*(уровень доказательности А)*

**- дополнительные лечебные мероприятия** – проводятся и лечатся в гематологическом стационаре по месту жительства или в центре

паллиативной помощи. Лечение назначается учитывая развившиеся осложнения согласно протоколам ведения, того заболевания симптоматика которого выходит на первый план. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

2) медикаментозное лечение (указываются фармакологические группы, лекарственные средства, зарегистрированные в Республике Узбекистан, МНН, курсовые или суточные дозы, с указанием формы выпуска:

Всем пациентам с гемофилией рекомендуется проведение специфической заместительной терапии факторами свертывания крови [1,3]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –*

5) Комментарии: проведение специфической заместительной терапии факторами свертывания крови показано пациентам с любой тяжестью заболевания. Выбор режима лечения (по требованию или профилактически) зависит от клинического фенотипа заболевания. Факторы свертывания крови вводятся внутривенно. Современная терапия гемофилии базируется на принципе «домашнего лечения» (профилактическом или по требованию). Обязательными условиями для проведения «домашнего лечения» являются: наличие у пациента препаратов факторов свертывания крови (препарат находится там же, где пациент), решение о применении препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями врача-гематолога, пациент и/или его родственники обучены правилам хранения и использования препаратов.

Необходимо использовать очищенные, вирусиноактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека, из группы «Факторы свертывания крови» (B02BD по АТХ классификации)

Плазматические (фактор свертывания крови VIII\*\*, фактор свертывания крови IX\*\*, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда\*\*, антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\*, фактор свертывания крови VII\*\*).

Рекомбинантные (октоког альфа\*\*, мороктоког альфа\*\*, нонаког альфа\*\*, эптакког альфа (активированный)\*\*, симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)\*\*, лоноктоког альфа, туроктоког альфа), или рекомбинантные концентраты факторов свертывания крови VIII/IX с пролонгированным периодом полувыведения (эфмороктоког альфа\*\*, руриоктоког альфа пэгол, албутрепенаког альфа) [1,3].

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)*

## - Перечень дополнительных лекарственных средств

**Таблица 2**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Свежезамороженная плазма		в/в	<i>Уровень убедительности рекомендаций C</i>
Криопреципитат		в/в	<i>Уровень убедительности рекомендаций C</i>

Гемостатики	Транексамовая кислота Этамзилат	в/в, таб	<i>(уровень достоверности доказательств – 5)</i>
Антифибринолитики	Е-аминокапроновая Кислота 5%,100мл	в/в	
Антибактериальные средства	Пеницилины Макролиды Сульфаниламиды Фторхинолоны	в/в, таб	
Глюкокортикостероиды	Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	наружное внутрисуставное	
Нестероидные противовоспалительные препараты	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Растворы для в/в Таб Капс Порошок	
Противотуберкулезные лекарственные средства	рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.	внутрисуставное	
Опиоидные анальгетики	Трамадол Морфин Промедол	в/в	
Спазмолитические лекарственные средства	Дротаверин Спазмолгон	в/в, таб	
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5% декстроза 10%	раствор для инфузии –раствор для инъекции в ампулах;	
Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	

- Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация

- 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. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

**Хирургическое вмешательство** должно проводиться обосновано, учитывая имеющееся осложнение с учетом польза/риск жизни пациента.

**Дальнейшее ведение** проводится на стационарном или на амбулаторном уровне в многопрофильной клинике по месту жительства.

**Индикаторы эффективности паллиативного лечения.**

- устранение жизнеугрожающего кровотечения;
- устранение осложнений;
- возвращение пациента в социальную среду;

- **Список использованной литературы** (необходимы ссылки на перечисленные источники в тексте протокола).

1. World Federation of Hemophilia /Guidelines for the management of hemophilia, 2 edition. Montréal, Québec, Canada : Blackwell Publishing Ltd., 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2022.02909.x..

2. Алгоритм ведения больных гемофилией. Утвержден Экспертным Советом Министерства здравоохранения Республики Казахстан No 22 от 11.10. 2021.

3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 50). [October 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Edinburgh : б.н., 2019.

4. Jul 29, 2022 — № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь. ПОСТАНОВЛЯЕТ: 1. Утвердить: клинический протокол «Оказание медицинской.

5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S et al. World Federation of Hemophilia. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.

Santagostino E, Dougall A, Jackson M, Khair K et al. Comprehensive Care of Hemophilia. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):19-34

6. Acquired haemophilia A . Dr. Helen CHAN Man Hong. October 2021 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. 2019 г., Blood.

8. Зозуля Н. и соавт. Протокол ведения больных «Гемофилия». Москва : Проблемы стандартизации в здравоохранении., 2023 г., Т. 1.

9. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. 2012,

- Rodriguez-Merchan EC. 18, 2018 : б.н., Haemophilia, T. 1, стр. 8 -16.
10. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Christine L. Kempton and Shannon L.Meeks. 364-371., 2019 : The American Society of Hematology Education program.
11. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand. Franchini M, Mannucci PM. 165, Jun 2018 г., Br J Haematol, T. 6, стр. 600.
12. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. J, Oldenburg. 125, 2021 г., Blood, T. 13.
13. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe haemophilia 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 Trombosys. 2022
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, 2018 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. 2017 г., Blood.
16. Scientific Working Group Quality of life and Symptoms guidelines. б.м. : European hematology Association 2023.
17. Inhibitors Prevalence, Causes and Diagnosis Owaidah King Faisal Specialist Hospital and RC Saudi Arabia . M., Tarek. March 2022 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, 2017 г., Blood, T. 109, стр. 546 - 545.
19. How I treat imhbitors in haemophilia. Makris M., Hay C.R.M., Gringeri A., Doirons R. . 18, 2022 г., Haemophilia, стр. 48-53.
20. Pregnancy in carriers of hemophilia. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. . 14, 2018 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), 2023.

## АДРЕСА, САЙТЫ И ПОРТАЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНФОРМАЦИЮ О ГЕМОФИЛИИ

Гемофилия А <http://eropium.mrc.rpms.ac.uk>

Гемофилия В <http://www.umds.ac.uk/molgen/haemBdatabase.html>

Наследственные болезни человека <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

База данных генных мутаций человека  
<http://www.cf.ac.uk/uwcm/mg/hgmdO.html>

Европейский институт биоинформатики  
<http://www2.ebi.ac.uk/mutations/integration>

Мельбурнская база данных  
<http://www.ariel.ucs.unimelb.edu.au:80/~cotton/mdi/htm>

Форум по гемофилии <http://www.haemophilia-forum.org>

Поиск NCBI PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

### **Организации**

Всероссийское общество гемофилии <http://www.hemophilia.ru>

Российская ассоциация трансфузиологов <http://www.transfusion.ru>

Научное общество «Клиническая гемостазиология» <http://www.hemostas.ru>

Гематологический научный центр Минздрав соцразвития России  
<http://www.blood.ru>

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России  
<http://www.fnkc.ru>

Санкт-Петербургский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России  
<http://www.bloodscience.ru>

\*Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств\* допускается в следующих случаях:

- включение – должно иметь своё обоснование, то есть – препарат имеет высокий уровень доказанности использования в лечении данной патологии (опишите какой);
- препарат эффективнее в сравнении существующего препарата из списка в лечении данной болезни.

\* - данные препараты помечаются (\*) в тексте клинического протокола и указывается информация об отсутствии регистрации лекарственного препарата в Республики Узбекистан, а для орфанных препаратов обозначается статус орфанного.

## **Приложение 1**

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

### **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 не проходящем 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 невротией. Стадии артропатии определяются рентгенологически (см. таблицу рентгенологические стадии гемофилической артропатии).

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.

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 инактивации, 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 [1,10,11,12,13]. 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 ожидалось, и когда в послеоперационный период клиническая реакция на лечение кровоизлияния ниже оптимальной. [16]

Низкорезагирующий ингибитор определяется как уровень ингибитора, который постоянно удерживается  $< 5$  ЕБ/мл, в то время как высокорезагирующий ингибитора определяется по уровню  $\geq 5$  ЕБ/мл.

Высокорезагирующие (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.

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 распространённых 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 VIIIIX (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 потребуются 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-Блюмберга.

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, 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 (кровоавой рвоты), кровавого или дёгтеобразного стула.

При признаках кровоизлияния в ЖКТ и /или острого кровоизлияния в брюшную полость потребуется 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»);

P - исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

T- титр антигена

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

-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

## 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 иммуносупрессивной терапией.

**Таблица 14. Принципы лечения острого гемартроза у пациентов с гемофилией А**

Заместительная терапия	25–40 МЕ/кг фактора свёртывания крови VIII 50 МЕ/кг при тяжелом или посттравматическом гемартрозе
Иммобилизация	Обычно требуется 2-3 инъекции каждые 12 часов (гемофилия А) или 18 часов (гемофилия В) Без кольцевого пластыря
Освобождение от весовой нагрузки	Необходима в острой фазе

Лед/ криотерапия	Лед прикладывается только на 5-15 минут в течение первых 6 часов. Избегать любого прямого контакта с кожей
Рентгено- логические исследования	Редко, за исключением случаев травм
Обезболивание	Парацетамол (с осторожностью при гепатите С), опиоиды, селективные НПВП ЦОГ-2
Аспирация сустава	Тяжелый и напряженный гемартроз после коррекции дефицита коагуляции, в условиях строгой дезинфекции и только в первые 24 часа. При легком гемартрозе не проводится
Реабилитация	Ранний срок начала в целях предотвращения утраты функциональности

\*Сокращения: FVIII – фактор свертывания крови VIII; ЦОГ – циклооксигеназа; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

## Дифференциальная лабораторная диагностика приобретенной гемофилии

<p><b>Патологическое состояние, терапия</b> <i>Pathological condition, therapy</i></p>	<p><b>Изменение лабораторных показателей</b> <i>Changes of laboratory parameters</i></p>	<p><b>Дополнительные лабораторные исследования и диагностические критерии</b> <i>Additional laboratory tests and diagnostic criteria</i></p>
<p>Приобретенная гемофилия <i>Acquired hemophilia</i></p>	<p>Удлинение АЧТВ Снижение активности FVIII Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА &gt; 15 %) Ингибитор FVIII &gt; 0,6 БЕ/мл Снижение активности FIX, FXI и FXII <i>in vitro</i> (при высоком титре ингибитора FVIII) <i>Prolongation of APTT Reduced FVIII activity APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %) FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL Reduced FIX, FXI, FXII activity in vitro (with a high duration of action of the FVIII inhibitor)</i></p>	<p>Семейный анамнез не отягощен Болеют мужчины и женщины Недлительный анамнез по кровоточивости Хромогенный метод определения активности FVIII и титра ингибитора к нему (снижает эффект ВА на результаты тестов) Лабораторная методика с предварительным разведением плазмы больного буферным раствором (снижение действия высокого титра ингибитора FVIII на активность FIX, FXI и FXII) <i>Non-burdened familial history Affects both men and women Not a long history of bleeding Chromogenic method for determining the activity of FVIII and the titer of an inhibitor to it (reduces the effect of LA on test scores) Laboratory technique with preliminary dilution of the patient's plasma with a buffer solution (reducing the effect of a high titer of a FVIII inhibitor on the activity of FIX, FXI and FXII)</i></p>
<p>Наследственная гемофилия А <i>Hereditary hemophilia A</i></p>	<p>Удлинение АЧТВ Снижение активности FVIII Тест смешивания по АЧТВ — есть коррекция (ИЦА ≤ 15 %)</p>	<p>Семейный анамнез отягощен Чаще болеют мужчины Длительный анамнез по кровоточивости</p>

	Отсутствует ингибитор FIII < 0,6 БЕ/мл <i>Prolongation of aPTT Reduced FVIII activity APTT mixing test — correction (ICA ≤ 15 %) FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL</i>	<i>Burdened familial history Men get sick more often Long history of bleeding</i>
Наследственная гемофилия А, ингибиторная форма <i>Hereditary hemophilia A, inhibitory form</i>	Удлинение АЧТВ Снижение активности FVIII Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА > 15 %) Ингибитор FVIII > 0,6 БЕ/мл <i>Prolongation of aPTT Reduced FVIII activity APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %) FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL</i>	Семейный анамнез отягощен Чаще болеют мужчины Длительный анамнез по кровоточивости Клиническое ухудшение и неэффективность заместительной терапии <i>Burdened familial history Men get sick more often Long history of bleeding Clinical deterioration and failure of replacement therapy</i>
Болезнь фон Виллебранда или приобретенный синдром фон Виллебранда <i>von Willebrand disease or acquired von Willebrand syndrome</i>	Удлинение АЧТВ Снижение активности FVIII, Снижение активности vWF:Ag и vWF:Rco (зависит от типа болезни фон Виллебранда) <i>Prolongation of aPTT Reduced FVIII activity Reduced vWF:Ag and vWF:Rco activity (depending on the type of von Willebrand disease)</i>	RIPA — ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов vWF:FVIIIb — FVIII связывающая активность vWF vWF:CB — коллагенсвязывающая активность vWF Мультимерный анализ vWF <i>RIPA — ristocetin-induced platelet aggregation vWF:FVIIIb — vWF: FVIII binding activity vWF:CB — vWF: collagen-binding activity vWF multimeric analysis</i>
АФС <i>APS</i>	Удлинение АЧТВ Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА > 15 %) ВА «положительный»: может искажать результат определения активности FVIII в клоттинговых тестах <i>Prolongation of aPTT APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %) LA “positive”: distorts the result of determining the activity of FVIII in clotting tests</i>	АЧТВ-реагент, чувствительный к эффекту ВА Тесты с разбавленным ядом гадюки Рассела (dRVVT Screen / dRVVT Confirm) и кварцевым активатором (SCT Screen / SCT Confirm) Антифосфолипидные антитела к кардиолипину IgM / IgG и бета-2-гликопротеину I IgM / IgG <i>aPPT-reagent sensitive to the effect of LA The dilute Russell viper venom tests (dRVVT Screen / dRVVT</i>

		<i>Confirm) and quartz activator tests (SCT Screen / SCT Confirm) Antiphospholipid antibodies to anti-cardiolipin antibodies IgM / IgG and anti-β2-glycoprotein I IgM / IgG</i>
Дефицит факторов внутреннего пути: Дефицит FIX Дефицит FXI Дефицит FXII <i>Deficiency of intrinsic pathway factors: FIX deficiency FXI deficiency FXII deficiency</i>	Изолированное удлинение АЧТВ Снижение активности FIX Снижение активности FXI Снижение активности FXII <i>Isolated aPTT prolongation Reduced FIX activity Reduced FXI activity Reduced FXII activity</i>	Отмечается снижение активности FIX, FXI и FXII <i>in vitro</i> (при высоком титре ингибитора FVIII) <i>Reduced FIX, FXI, FXII activity in vitro (with a high duration of action of the FVIII inhibitor)</i>
Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) <i>Indirect anticoagulant (vitamin K antagonists)</i>	Влияние на ПВ (МНО) выражено сильнее, чем на АЧТВ (отмечается при передозировке препарата) <i>Effect on PT (INR) often stronger than on aPTT (in case of drug overdose)</i>	Определение ПВ (МНО) Определение активности витамин К-зависимых факторов (FII, FVII, FIX и FX) <i>Determination of PT (INR) Determination of the activity of Vitamin K dependent factors (FII, FVII, FIX u FX)</i>
Нефракционированный гепарин <i>Unfractionated heparin</i>	Удлинение АЧТВ Действует как «быстродействующий» ингибитор в тестах смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА > 15 %) <i>Prolongation of aPTT Acts as «fast acting» inhibitor in APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %)</i>	Определение тромбинового времени Определение анти-FXa активности для подтверждения или исключения действия антикоагулянтов <i>Determination of thrombin time Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action</i>
Низкомолекулярный гепарин <i>Low molecular weight heparin</i>	Удлинение АЧТВ (отмечается при передозировке препарата) <i>Prolongation of aPTT</i>	Определение анти-FXa активности для подтверждения или исключения действия антикоагулянтов Отменить препарат и повторить исследование <i>Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action Withdraw drug and repeat testing</i>
Прямые ингибиторы FXa <i>Direct FXa inhibitors</i>	Удлинение АЧТВ <i>Prolongation of aPTT</i>	Определение анти-FXa активности для подтверждения

		или исключения действия антикоагулянтов Влияние на ПВ выражено сильнее, чем на АЧТВ Отменить препарат и повторить исследование <i>Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action</i> <i>Effect on PT often stronger than on aPTT</i> <i>Withdraw drug and repeat testing</i>
Прямые ингибиторы тромбина <i>Direct thrombin inhibitors</i>	Удлинение АЧТВ <i>Prolongation of aPTT (in case of drug overdose)</i>	Влияние на АЧТВ выражено сильнее, чем на ПВ Определение тромбинового времени Отменить препарат и повторить исследование <i>Effect on aPTT often stronger than on prothrombin time</i> <i>Determination of thrombin time</i> <i>Withdraw drug and repeat testing</i>

**Примечание:** МНО — международное нормализованное отношение, vWF:Ag — антиген фактора фон Виллебранда, vWF:Rco — ристоцетин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда, RIPA — ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов, vWF:FVIII — фактор VIII-связывающая активность фактора фон Виллебранда, vWF:CB — коллагенсвязывающая активность фактора фон Виллебранда, dRVVT Screen/dRVVT Confirm — время свертывания с разбавленным ядом гадюки Рассела Скрининг/Подтверждение, SCT Screen/SCT Confirm — время свертывания с кварцевым активатором Скрининг/Подтверждение, ВА — волчаночный антикоагулянт.

Образец протокола проведения заместительной /гемостатической терапии факторами свертывания крови в домашних условиях

