

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA



Публикация Всемирной федерации гемофилии (ВФГ)
© World Federation of Hemophilia 2008

ВФГ поддерживает распространение своих публикаций с просветительскими целями некоммерческими организациями по борьбе с гемофилией. За получением разрешения на перепечатку, распространение или перевод этой публикации свяжитесь с Отделом внешних связей по нижеуказанному адресу.

Данная публикация размещена на вебсайте ВФГ по адресу www.wfh.org. Дополнительные печатные копии можно заказать по адресу:

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

E-mail: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org

Всемирная федерация гемофилии не рекомендует конкретные лечебно-профилактические средства или производителей; любое упоминание названий лечебно-профилактических средств не представляют собой одобрения ВФГ. Всемирная федерация гемофилии не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретных курсов лечения для индивидуальных лиц. Схемы дозировки лекарств и иных видов лечения постоянно пересматриваются, обнаруживаются новые побочные эффекты. Цель настоящего руководства – оказать содействие разработке основных стандартов ухода за больными при лечении гемофилии, а не подменять собой рекомендации врача-консультанта и (или) информацию на вкладыше лечебного средства. Все лечебные курсы должны составляться в соответствии с потребностями конкретных лиц и имеющимися ресурсами.

Благодарность

ВФГ благодарит д-ра Владимира Змачинского за проверку данного перевода.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	1
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ	3
Что такое гемофилия?	3
Диагностика гемофилии	3
Виды кровотечений при гемофилии	4
<i>Локализация кровотечений</i>	4
<i>Частота кровотечений на различных участках тела</i>	4
<i>Частота кровоизлияний в различные суставы:</i>	4
Хронические осложнения при гемофилии	4
Носители гена гемофилии	5
Комплексное медицинское обслуживание	5
<i>Бригада комплексного медицинского обслуживания</i>	6
<i>Задачи программы комплексного медицинского обслуживания</i>	6
<i>Семья</i>	7
Лечение гемофилии	7
<i>Основы медицинского обслуживания</i>	7
<i>Действия при кровотечении</i>	8
<i>Дополнительные меры</i>	8
<i>Терапия в домашних условиях</i>	8
<i>Профилактика</i>	9
<i>Хирургическое вмешательство</i>	10
<i>Ингибиторы</i>	10
<i>Действия при кровотечениях</i>	11
<i>Аллергические реакции у пациентов с ингибиторами при гемофилии В</i>	11
<i>Индукция иммунной толерантности</i>	11
<i>Перевод пациентов на новые концентраты</i>	12
Консультирование по вопросам наследственности/пренатальная диагностика	12
Рождение детей с известной или подозреваемой гемофилией	12
Вакцинация	13
Психосоциальные вопросы	13
<i>Вопросы повседневной жизни</i>	13
<i>Для больных гемофилией</i>	14
<i>Для семьи</i>	14
<i>Для местного общества</i>	14
Стоматологическое обслуживание	15
Наблюдение за результатами лечения	16
Спорт и гемофилия	16

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	17
Введение	17
Знания и квалификация в области лабораторного тестирования коагуляции	17
<i>Основы диагностики</i>	17
<i>Технические аспекты</i>	17
Подготовка пациента перед отбором пробы крови	17
Отбор пробы	17
Определение конечного этапа свёртывания крови	18
<i>Скрининг-тесты</i>	18
<i>Корректировочный анализ (методом смешивания)</i>	19
<i>Факторный анализ</i>	19
<i>Квалифицированный персонал</i>	20
Использование соответствующего оборудования и реактивов	20
<i>Оборудование</i>	20
<i>Реактивы</i>	21
Обеспечение качества	21
<i>Система внешней оценки качества (EQAS)</i>	21
<i>Справочные материалы и стандарты</i>	22
ОСЛОЖНЕНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕМОФИЛИИ	23
Введение	23
Острый гемартроз	23
<i>Аспирация</i>	24
Гематомы в мышцах	25
Хронический гемартроз	25
<i>Хронический синовит</i>	25
<i>Синовоктомия</i>	26
<i>Хроническая гемофилическая артропатия</i>	26
<i>Псевдоопухоли</i>	28
<i>Переломы</i>	28
ВЫБОР КОНЦЕНТРАТОВ ФАКТОРА СВЁРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ДРУГИХ МЕДИКАМЕНТОВ	29
Концентраты фактора свёртываемости крови	29
<i>Выбор препаратов для заместительной терапии</i>	30
Чистота	30
Инактивация/элиминация вирусов	31
<i>Плазменные/рекомбинантные продукты</i>	31
Криопреципитат	31

Свежезамороженная плазма и крио-обеднённая плазма	32
Другие фармакологические средства	32
<i>Десмопрессин (DDAVP)</i>	33
<i>Транексамовая кислота</i>	34
<i>Аминокапроновая кислота</i>	35
ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ	37
Основные принципы лечения	37
Лечение гемофилии А (дефицит восьмого фактора FVIII)	37
<i>Концентраты восьмого фактора FVIII</i>	37
<i>Криопреципитат/Свежезамороженная плазма</i>	38
<i>Десмопрессин (DDAVP)</i>	38
Лечение гемофилии В (дефицит девятого фактора FIX)	38
<i>Концентраты девятого фактора FIX</i>	38
<i>Свежезамороженная плазма (СЗП)</i>	39
<i>Антифибринолитические средства</i>	40
Лечение отдельных кровотечений	40
<i>Кровоизлияния в сустав</i>	40
<i>Мышечные кровоизлияния</i>	40
<i>Кровоизлияния в подвздошную область</i>	40
<i>Кровоизлияния в центральную нервную систему/травма головы</i>	41
<i>Горло и кровоизлияния в шею</i>	41
<i>Острые желудочно-кишечные (гастроинтестинальные) кровотечения</i>	41
<i>Острые кровотечения в брюшной полости</i>	41
<i>Глазные травмы и кровоизлияния</i>	42
<i>Почечные кровотечения</i>	42
<i>Кровотечения в ротовой полости</i>	42
<i>Носовые кровотечения</i>	42
<i>Кровоизлияния в мягкие ткани</i>	43
<i>Раны и ссадины</i>	43
Побочные проблемы	43
<i>Лечение зубов</i>	43
<i>Хирургия</i>	44
<i>Незначительные инвазивные процедуры</i>	44
<i>Аллергические реакции на продукты заместительной терапии (концентрат фактора)</i>	44
ТАБЛИЦЫ: УРОВЕНЬ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ФАКТОРА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ	45
БИБЛИОГРАФИЯ	47

Несмотря на то, что эффективная терапия гемофилии существует, по крайней мере, уже 30 лет, до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы, связанные с лечением этого заболевания, в особенности касающиеся доз и продолжительности терапии замещения фактора при различных типах кровотечений, индукции иммунной толерантности и хирургической профилактики.

Во многих странах, начинающих создавать у себя систему ухода за больными гемофилией, отсутствуют стандартные протоколы, обеспечивающие правильное лечение гемофилии. По мере того, как Всемирная федерация гемофилии (ВФГ) расширяет различные программы по улучшению всемирной системы ухода за больными гемофилией, возрастает количество заявок на разработку стандартного руководства, которое обеспечило бы базовый уровень ухода в странах с ограниченными экономическими ресурсами.

Поскольку универсального руководства по лечению гемофилии не существовало, в 2003 году ВФГ учредила рабочую группу для разработки такого руководства. Эта группа, в которую входят Пол Джагранде, Ман Чиу Пун, Мэри Чуа, Ангус МакКро, Джером Видель и Алок Шривастава (Председатель), при любезном редакторском содействии Элизабет Майлз из штаб-квартиры ВФГ разработала данный документ.

В силу отсутствия надёжных свидетельств о существовании в данное время протоколов практического лечения гемофилии приведённая здесь информация взята в основном из опубликованных согласованных методических пособий различных центров или стран, включая организацию «Гемофилия Джорджии» (США), Ассоциацию директоров клиник гемофилии Канады, Национальный фонд гемофилии (США), Итальянскую ассоциацию центров гемофилии, Федерацию гемофилии (Индия) и Южноафриканский фонд гемофилии. Были проведены консультации с директорами Международных учебных центров гемофилии ВФГ, а также центров, участвующих в Программе Двойников (Twinning Program) ВФГ. В данную редакцию настоящего руководства вошли предложения многих этих врачей, за которые мы выражаем свою благодарность, а также признательность за последующие комментарии. По мере – или в случае – появления новых данных о различных аспектах лечения гемофилии настоящее руководство будет при необходимости обновляться и перерабатываться.

Цель данного руководства – обеспечить протоколами лечения те центры, которые приступают к организации системы ухода за больными гемофилией. Кроме того, оно может оказаться полезным для стандартизации ухода в тех центрах, где такая система уже существует. ВФГ надеется, что данная публикация станет полезным пособием для тех, кто не очень хорошо знаком с лечением этого заболевания, и станет небольшим шагом на пути к организации более согласованного ухода за больными гемофилией во всём мире – до тех пор, пока не станет возможной практика, основанная на фактических данных.

Алок Шривастава, д-р медицинских наук
Рабочая группа по разработке руководства ВФГ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Что такое гемофилия?

- Гемофилия – это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свёртываемости крови, возникающее примерно у каждого десятитысячного младенца.
- Гемофилия вызывается дефицитом коагулирующего фактора VIII (FVIII) (гемофилия А) или фактора IX (FIX) (гемофилия В), связанного с мутациями гена фактора свёртываемости крови.
- Количество людей с гемофилией в мире оценивается примерно в 400 000 человек.
- Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80-85% общего числа случаев.
- С помощью современных средств продолжительность жизни лиц, страдающих врождённой гемофилией, при лечении современными методами должна приближаться к обычной.

Диагностика гемофилии

Для эффективного лечения важна и крайне существенна точная диагностика. Гемофилию следует подозревать у пациентов, в истории болезни которых указано:

- Лёгкое появление синяков в раннем детстве;
- Спонтанное кровоизлияние (особенно в суставы и мягкие ткани); а также
- Чрезмерное кровотечение после травмы или хирургического вмешательства.

Хотя гемофилия обычно сопровождает человека на протяжении всей жизни, у некоторых детей, страдающих сильной гемофилией, симптомы кровотечения могут отсутствовать до окончания первого года жизни или позднее, до тех пор, пока ребёнок не начинает ходить и познавать мир вокруг себя. У лиц, страдающих лёгкой формой гемофилии, чрезмерное кровотечение может отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

- Изучению обычно подвергается история кровотечений в семье. Гемофилия чаще поражает лиц мужского пола со стороны матери. Однако и ген FVIII, и ген FIX склонны к новым мутациям, и поэтому в семьях около 1/3 всех пациентов история таких нарушений отсутствует.
- Скрининг-тесты обычно показывают увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при тяжёлых и средних формах заболевания, но могут не показать этого при лёгких формах. Доказательный диагноз зависит от фактор-анализа, который подтверждает наличие дефицита FVIII или FIX.
- Степень тяжести нарушений свёртываемости крови при гемофилии обычно зависит от уровня фактора свёртываемости крови, как показано в нижеследующей таблице.

Степень тяжести	Уровень фактора свёртываемости крови % активности (IU/мл)	Случаи кровотечения
Тяжёлая	1 % (< 0,01)	Спонтанное кровоизлияние, главным образом в суставы и мышечные ткани
Средняя	1 % – 5 % (0,01 – 0,05)	Периодическое спонтанное кровотечение. Сильное кровотечение при травме, хирургическом вмешательстве
Лёгкая	5 % – 40 % (0,05 – 0,40)	Сильное кровотечение при серьёзной травме или хирургической операции

Виды кровотечений при гемофилии

Локализация кровотечений

Серьёзные

- Суставы (гемартроз)
- Мышцы/мягкие ткани
- Рот/дёсны/нос
- Гематурия

Опасные для жизни

- Центральная нервная система (ЦНС)
- Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)
- Шея/горло
- Серьёзная травма

Частота кровотечений на различных участках тела

- Гемартроз: 70%-80%
- Мышцы/мягкие ткани: 10%-20%
- Другие сильные кровотечения: 5%-10%
- Центральная нервная система (ЦНС): <5%

Частота кровоизлияний в различные суставы:

- Колено: 45%
- Локоть: 30%
- Лодыжка: 15%
- Плечо: 3%
- Запястье: 3%
- Бедро: 2%
- Другие суставы: 2%

Хронические осложнения при гемофилии

- Осложнения в костно-мышечной системе
 - Хроническая гемофилическая артропатия;
 - ♦ Хронический синовит;
 - ♦ Деформирующая артропатия;
 - Контрактуры;
 - Псевдоопухолевые образования (мягкие ткани и кости);
 - Переломы;
- Ингибиторы факторов FVIII/FIX;

- Инфекции, связанные с переливанием крови и вызывающие озабоченность у лиц, страдающих гемофилией:
 - Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
 - Вирус гепатита А (ВГА);
 - Вирус гепатита В (ВГВ);
 - Парвовирус В19;
 - Вирус гепатита С (ВГС);
 - Прочие.

Носители гена гемофилии

Являясь нарушением, сцепленным с X-хромосомой, данная болезнь обычно поражает мужчин, в то время как носителями гена гемофилии являются женщины.

- Большинство носителей гена гемофилии являются бессимптомными.
- У некоторых носителей гена гемофилии уровни факторов свёртываемости крови могут быть характерными для гемофилии – в основном в лёгкой форме, - однако в редких случаях уровни носители гена гемофилии могут относиться к средней или тяжёлой форме по причине крайней лайонизации.
- У носителей гена гемофилии с уровнями факторов, находящимися в диапазоне гемофилии, признаки кровотечения могут зависеть от степени недостаточности факторов свёртываемости крови, особенно при травмах и во время хирургического вмешательства.
- У лиц, страдающих достаточно низкими уровнями факторов (<30%), кровотечение зачастую проявляется в форме меноррагии. Для регулирования симптомов можно применять пероральные противозачаточные антифибринолитические средства.
- Таких носителей гена гемофилии следует относить к лицам, страдающим гемофилией соответствующей степени тяжести, и обращаться с ними надлежащим образом.
- Необходимо проверить уровни факторов у ближайших родственников (матерей, сестёр и дочерей) лица, страдающего гемофилией, особенно до начала любых инвазивных процедур или при появлении каких-либо симптомов.

Комплексное медицинское обслуживание

Гемофилия – относительно редкое нарушение, которое, однако, представляет собой сложность для диагностики и лечения. Оптимальное лечение таких пациентов, особенно тех, кто страдает заболеванием в тяжёлой форме, требует более серьёзных мер, чем терапия и предотвращение сильного кровотечения.

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; а также
 - 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.

Бригада комплексного медицинского обслуживания

В идеале пациенты, страдающие гемофилией, должны проходить лечение в центрах комплексного медицинского обслуживания, в которых работают бригады, укомплектованные следующими основными специалистами:

- Гематолог(и);
- Координатор медсестёр;
- Физиотерапевт; а также
- Социальный работник.

Этот персонал должен обладать опытом и знаниями в области лечения нарушений свёртываемости крови. Основные члены бригады должны иметь доступ к следующим ресурсам обеспечения:

- Коагуляционная лаборатория, дающая возможность анализировать факторы свёртываемости крови и обнаруживать ингибиторы;
- Соответствующие концентраты факторов свёртываемости крови, либо плазменные, либо рекомбинантные; а также
- При отсутствии концентратов факторов свёртываемости крови – банк крови и опыт подготовки свежезамороженной плазмы (СЗП), а также криопреципитата.

В качестве консультантов при необходимости должны привлекаться такие специалисты, как:

- Хирург-ортопед;
- Физиотерапевт/ревматолог;
- Специалист по трудотерапии;
- Стоматолог;
- Генетик;
- Гепатолог;
- Специалист по инфекционным заболеваниям; а также
- Иммунолог.

В тех центрах, которые обслуживают множество пациентов с хроническими проблемами костно-мышечной системы, вызванными частыми кровотечениями, в число основных членов бригады должен входить хирург-ортопед. В зависимости от нужд обслуживаемых пациентов в основной состав бригады могут включаться дополнительные специалисты.

Задачи программы комплексного медицинского обслуживания

- Обеспечивать или координировать уход и обслуживание пациентов и их семей:
 - Все члены бригады должны осматривать каждого пациента, по меньшей мере, раз в год (детей – раз в 6 месяцев) и доводить план комплексного лечения до сведения пациента и всех принимающих участие в его лечении.
 - Небольшие центры и личные врачи могут обеспечивать ежедневный уход при условии осуществления координации и консультаций с центром комплексного медицинского обслуживания, особенно в отношении пациентов, живущих далеко от ближайшего центра по лечению гемофилии. Обмен информацией имеет здесь большое значение.
- Обучать пациентов и членов их семьи (родителей, супруга(у), детей и прочих), других работников здравоохранения, работников школ и сотрудников, чтобы гарантировать удовлетворение нужд лица, страдающего гемофилией.
- Проводить исследования, позволяющие получать новые знания и улучшать методы лечения данного заболевания. Поскольку количество пациентов в каждом центре может быть ограничено, клинические исследования лучше проводить в сотрудничестве с другими центрами гемофилии.
- Большое значение имеет ведение документации с указанием проведённого курса лечения и фиксированием долгосрочного результата, особенно в отношении функционирования костно-мышечной системы.

Семья

Поскольку гемофилия сопровождает пациента на протяжении всей жизни, требует длительной терапии и может угрожать его жизни, она в большой степени затрагивает многие аспекты семейной жизни. Поэтому важно, чтобы родители, супруги и другие члены семьи пациентов были обучены, оказывали пациентам поддержку и активно участвовали во всех аспектах ухода за ними.

Бригада комплексного медицинского обслуживания должна располагать ресурсами для поддержки членов семьи лица, больного гемофилией. К их числу может относиться определение ресурсов и стратегий, помогающих решать следующие проблемы:

- Риски и проблемы повседневной жизни, в частности регулирование кровотечения;
- Изменения, происходящие на разных стадиях роста и развития пациента;
- Вопросы, касающиеся учёбы и работы пациента; а также
- Риск появления другого ребёнка с таким же заболеванием и имеющиеся варианты выбора.

Эти цели достигаются посредством обучения и консультаций, а также определения и использования ресурсов местного общества. Необходимо побуждать всех членов семьи к взаимодействию с бригадой комплексного обслуживания, чтобы наилучшим образом удовлетворять потребности пациента.

Лечение гемофилии

Основы медицинского обслуживания

К числу общих основ медицинского обслуживания при лечении гемофилии относятся следующие:

- Целью медицинского обслуживания должно быть предотвращение кровотечения.
- Сильные кровотечения следует останавливать в начальной стадии (по возможности в течение двух часов).
- Терапия в домашних условиях должна использоваться только для остановки несложных лёгких/средних кровотечений.
- Все сильные кровотечения должны устраняться в условиях клиники или больницы.
- До начала любых инвазивных процедур необходимо дать пациенту заместитель концентрата фактора свёртываемости крови или DDAVP, чтобы достичь соответствующих уровней фактора.
- Пациенты должны придерживаться такого стиля жизни, который позволяет в максимальной степени избегать травм.
- Пациентам необходимо рекомендовать, чтобы они не пользовались средствами, влияющими на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловой кислотой (ASA) и нестероидными противовоспалительными средствами (NSAIDS), за исключением некоторых ингибиторов COX-2. Безопасными альтернативными болеутоляющими средствами являются парацетамол/ацетаминофен.
- Следует избегать внутримышечных инъекций, сложной флеботомии и пункции артерий.
- Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния пациентов.
- Контактных видов спорта следует избегать, однако плавание и езда на велосипеде с соответствующим оснащением должны поощряться.

Действия при кровотечении

- В случае сильного кровотечения необходимо провести исследование на предмет локализации кровотечения и принять терапевтические меры как можно раньше.
- Пациенты обычно чувствуют ранние признаки кровотечения даже до появления физических симптомов – у них часто возникает покалывающее ощущение предчувствия приступа или «аура». Терапия на этой стадии быстро останавливает кровотечение, уменьшая повреждение тканей и позволяя использовать меньшее количество концентратов фактора свёртываемости крови.
- Все пациенты должны иметь при себе в легкодоступном месте удостоверение личности с указанием диагноза, формы заболевания, наличия ингибитора, типа используемых медикаментов и контактной информации лечащего врача/клиники. Это облегчит лечение в экстренных случаях и устранил необходимость выполнения предварительных исследований до начала лечения.
- При сильных кровотечениях, особенно в районе головы, шеи, грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и брюшной полости, которые могут угрожать жизни пациента, терапию следует начинать немедленно, даже до завершения оценки.
- Если адекватная терапия не решает проблему кровотечения, следует проверить уровень фактора свёртываемости крови и, если уровень окажется неожиданно низким, проверить ингибиторы.
- Применение десмопрессина (DDAVP) может достаточно высоко поднять уровень FVIII (в 2-8 раз выше базового уровня) у пациентов с лёгкой и средней формой гемофилии А.

Дополнительные меры

Нижеследующие терапевтические стратегии имеют большое значение, особенно в случаях, когда концентраты фактора свёртываемости крови ограничены или недоступны, и могут уменьшить требуемое количество терапевтических средств.

- Отдых, лёд, сжатие и подъём (RICE) – это важные дополнительные меры при кровоизлиянии в мышцы и суставы, помимо повышения уровня фактора с помощью концентратов фактора свёртываемости крови или десмопрессина при легкой форме гемофилии А. Мышцы и суставы с кровоизлияниями можно зафиксировать в состоянии покоя, наложив шину, гипс или используя костыли или кресло-коляску. Применения холода/пузырей со льдом помогает снизить воспаление, однако лёд следует завернуть в полотенце, а не прикладывать непосредственно к коже. Лед рекомендуется прикладывать на 20 минут каждые четыре-шесть часов до тех пор, пока опухоль и боль не уменьшатся.
- Антифибринолитические средства (напр., транексамовая кислота, эpsilon-аминкапроновая кислота) в течение 5-10 дней эффективны в качестве дополнительных средств при лечении кровотечений из слизистых (напр., кровотечение из носа, рта) и применяются для уменьшения использования коагуляционных средств при удалении зубов. Этих средств следует избегать при почечном кровотечении, поскольку нерастворимые тромбы в почечной лоханке и мочеточнике могут действовать как камни, что приводит к колике в мочеточнике и нефропатии, обусловленной затруднением оттока мочи. Антифибринолитические средства не следует давать одновременно с неактивированными или активированными концентратами протромбинового комплекса из-за возможных тромбических осложнений. (См. Раздел 4: «Руководство по выбору концентратов фактора свёртываемости крови и других препаратов»).
- Можно в разумной степени использовать некоторые ингибиторы COX-2 при воспалении суставов после сильного кровотечения и при хроническом артрите.

Терапия в домашних условиях

Терапия в домашних условиях позволяет оказывать помощь немедленно и поэтому является оптимальной формой терапии на ранней стадии. В идеале такая терапия проводится с помощью

концентратов фактора свёртываемости крови или иных лиофилизированных средств, которые безопасны и могут храниться в домашнем холодильнике и быстро восстанавливаться. Однако *терапию в домашних условиях* можно проводить (хотя это может быть непросто) и с помощью криопреципитата, если у пациента дома имеется простая, но надёжная морозильная камера – но концентраты замораживать не следует.

- Терапия в домашних условиях должна проводиться под строгим контролем центра комплексного медицинского обслуживания и начинаться после соответствующей подготовки и подготовительного обучения. Возможна разработка программы сертификации и наблюдение за методами терапии во время посещений представителей центра.
- В программу обучения следует включить определение кровотечения и связанные с ним наиболее частые осложнения, расчёт доз, подготовка, хранение и применение фактора свёртываемости крови, методы обеззараживания, осуществление венепункции (или доступа к центральному венозному катетеру), ведение записей, а также надлежащее хранение и утилизация игл и обращение с пятнами крови.
- Ключевыми моментами терапии в домашних условиях являются поощрение, поддержка и контроль, при этом необходимо периодически пересматривать программу обучения, методы и их соответствие. Может быть предписана программа периодической повторной сертификации.
- Пациенты или родители должны вести регистрацию кровотечений с указанием даты и места кровотечения, дозировки и количества использованных препаратов, а также любых отрицательных эффектов.
- Терапия в домашних условиях для детей младшего возраста может начинаться с обеспечения надлежащей венозной катетеризации и выполняться членами семьи, прошедшими соответствующее обучение. Дети старшего возраста и подростки при поддержке семьи могут освоить самоинфузию.
- Осуществление инъекций может в значительной мере облегчаться с помощью имплантированного венозного доступа («Порт-а-Кат»), однако это чревато возникновением местного заражения и тромбоза. Поэтому риски и преимущества такого метода следует взвесить и обсудить с пациентом и/или родителями.

Профилактика

Профилактика заключается в систематическом применении факторов свёртываемости крови с целью предотвращения кровотечений и должна являться целью всех программ ухода за больными гемофилией до появления необходимых лекарственных средств.

- Практика первичной профилактики основана на эмпирическом выводе о том, что пациенты со средней формой гемофилии и уровнем фактора свёртываемости крови $>1\%$ редко страдают от спонтанных кровотечений, при этом функциональность суставов сохраняется у них намного лучше. Профилактическое замещение фактора свёртываемости крови доказало свою полезность даже в случаях, когда уровни фактора никогда не превышают 1% .
- Пациентам, страдающим повторяющимися кровоизлияниями, особенно в определенные суставы (целевые суставы), можно проводить краткосрочную вторичную профилактику для прерывания цикла кровотечений. Она может сочетаться с интенсивной физиотерапией или синовииортезом.
- Профилактическое применение концентратов фактора свёртываемости крови рекомендуется осуществлять до занятий потенциально травмоопасными видами деятельности, чтобы предотвратить кровотечение.
- В настоящее время наиболее часто предлагаемым протоколом профилактики является инфузия $25-40$ МЕ/кг концентратов фактора свёртываемости крови три раза в неделю пациентам с гемофилией А и два раза в неделю – пациентам с гемофилией В. Однако следует признать, что профилактика может проводиться по множеству разных протоколов даже в пределах одной страны

и что определение оптимального режима остаётся делом будущего. В настоящее время производится оценка различных протоколов профилактического замещения факторов свёртываемости крови.

- Такой режим профилактики у детей младшего возраста (но не всегда) требует внедрения устройства венозного доступа, который необходимо скрупулёзно поддерживать в чистоте во избежание инфекционных осложнений и тщательно промывать после каждого использования, чтобы предотвратить образование сгустков в трубке. Следует сравнить риски и болезненность, связанные с такими устройствами, с преимуществами, обеспечиваемыми ранней профилактикой.
- Первичная профилактика в том виде, в котором она практикуется в настоящее время, является дорогим видом лечения и может осуществляться только при выделении значительных ресурсов для лечения гемофилии как в развитых странах, так и для немногих пациентов в развивающихся странах, которые могут позволить её себе. Однако профилактика показала свою способность снижать кровоизлияние в суставы с сохранением их функциональности и улучшать качество жизни. Поэтому в долгосрочной перспективе она является экономически целесообразной, ибо устраняет высокие затраты на последующее лечение повреждённых суставов. Чтобы снизить стоимость ухода и обеспечить доступ к профилактике большему количеству больных в мире, необходимы исследования рентабельности, призванные установить минимальные дозы.

Хирургическое вмешательство

При применении избирательной хирургии к больным гемофилией первостепенное значение имеет следующее:

- Хирургические процедуры следует проводить при сотрудничестве с бригадой специалистов, имеющих опыт лечения гемофилии.
- Процедуры должны проводиться в центре, оснащённом соответствующим лабораторным оборудованием, обеспечивающим надёжное наблюдение за уровнем факторов свёртываемости крови.
- В предоперационную оценку должен входить скрининг ингибиторов.
- Хирургическая операция должна назначаться на начало недели и начало дня, чтобы в случае необходимости обеспечить оптимальную поддержку со стороны лаборатории и банка крови.
- До начала серьёзного хирургического вмешательства при гемофилии следует обеспечить наличие достаточного количества концентратов факторов свёртываемости крови.
- Дозировка и продолжительность применения концентратов факторов свёртываемости крови зависит от типа выполняемой хирургической операции (см. табл. 1, стр. 45).

Ингибиторы

Примерно у 10%-15% больных гемофилией А и 1%-3% больных гемофилией В могут появиться ингибиторы, затрудняющие лечение с помощью концентратов факторов. Необходимо иметь в виду следующее:

- У большинства пациентов ингибиторы появляются на ранней стадии – в течение первых 10-20 дней после начала лечения.
- Ингибиторы с большей вероятностью могут появиться у больных со значительными генными дефектами, такими как делеция или инверсия генов, генетический абсурд и мутации со сдвигом рамки считывания.
- Ингибиторы могут носить скоротечный характер, несмотря на постоянное замещение конкретного фактора, обычно при низком титре (<5 БЕ).
- У пациентов с титрами ингибиторов ≥ 5 БЕ (высокоотвечающими) ингибиторы обычно носят постоянный характер. При отсутствии длительного лечения уровень титров может снизиться, но повторное лечение через 3-5 дней может дать повторную анамнестическую реакцию.

- У детей ингибиторы следует проверять каждые 3-12 месяцев или каждые 10-20 дней после вмешательства, в зависимости от того, что наступает первым, а у взрослых – в зависимости от клинических показаний.
- Проверка на ингибиторы должна проводиться до начала хирургического вмешательства, и если клиническая реакция на адекватное лечение сверхоптимальна.
- Бетезда-тесты могут не выявить ингибиторов с очень низким уровнем титров, они проявляются в форме недостаточно быстрого возвращения к норме и/или укороченного периода полувыведения ($T-1/2$) после инфузий факторов свёртываемости крови.

Действия при кровотечениях

- Действия при кровотечениях у пациентов с ингибиторами должны выполняться после консультаций с центром, имеющим опыт лечения таких пациентов, а все пациенты с серьёзными кровотечениями должны лечиться в таких центрах.
- Выбор препарата должен основываться на титре ингибитора, клинических записях о реакции пациента на данный препарат, а также месте и характере кровотечения.
- Пациентам с низкорезагирующим ингибитором для замещения конкретного фактора может потребоваться значительно большая доза, если это возможно, чтобы нейтрализовать ингибитор повышенной активностью фактора и остановить кровотечение.
- Пациенты с высокорезагирующим ингибитором, но низким титром в экстренных случаях могут подвергаться такому же лечению до наступления анамнестической реакции, (которая наступает) обычно через 3-5 дней, при исключении дальнейшего применения лечебно-профилактических средств.
- При уровне ингибитора ≥ 5 БЕ мала вероятность того, что замещение конкретного фактора эффективно подавит ингибитор без терапии с постоянной инфузией больших доз.
- К числу альтернативных агентов для лечения пациентов с ингибиторами при гемофилии относятся параллельные средства, такие как рекомбинантный фактор VIIa и концентраты протромбинового комплекса, включая такие активированные концентраты, как FEIBA® и Autoplex®.

Аллергические реакции у пациентов с ингибиторами при гемофилии В

Пациенты с ингибиторами при гемофилии В имеют свою специфику, при которой до 50% случаев могут иметь острые аллергические реакции, включая анафилаксия на прием FIX. Так, вновь продиагностированные пациенты с гемофилией В, особенно те, кто имеет семейную историю и/или генетические дефекты, предрасполагающие к развитию ингибитора, должны лечиться в условиях клиники или больницы, где имеется возможность лечения острых аллергических реакций в течение первых 10-20 применений концентратов FIX. Реакция может проявиться и позднее, но, возможно, в менее острой форме.

Индукция иммунной толерантности

- У пациентов с ингибиторами при гемофилии А зачастую возможна ликвидация ингибиторов посредством индукции иммунной толерантности (ИТ). До сих пор применялись режимы с различными дозировками, при этом оптимальный режим ещё предстоит определить.
- До начала терапии ИТ пациентам с высокой реактивностью следует избегать препаратов FVIII, чтобы дать возможность снизить титры ингибиторов и избежать возникновения устойчивой анамнестической реакции. Некоторые пациенты могут также реагировать на пассивные молекулы FVIII в FEIBA®.
- Общего мнения по вопросу оптимальной дозировки и частоты доз при ИТ не существует; в настоящее время проводятся международные исследования, чтобы сравнить результаты применения 50 МЕ/кг три раза в неделю и 200 IU/кг ежедневно.

- Опыт применения ГТИ для пациентов с гемофилией В и ингибиторами ограничен. Принципы лечения таких пациентов сходны с теми, что указаны выше, однако процент успеха намного ниже, особенно у лиц, ингибитор которых связан с аллергическим диатезом. Кроме того, у пациентов с гемофилией В и ингибиторами, имеющими историю острой аллергической реакции на FIX, во время ГТИ может проявиться нефротический синдром, который не всегда обратим после прекращения терапии ГТИ.

Перевод пациентов на новые концентраты

У подавляющего большинства пациентов переход на другие препараты не приводит к развитию ингибиторов. Однако в редких случаях у пациентов, подвергавшихся предварительному лечению, ингибиторы возникали при введении новых концентратов FVIII. У таких пациентов ингибитор исчезал только после исключения препарата, вызывающего неблагоприятную реакцию. Таким образом, пациентов, переводимых на новый концентрат фактора, следует наблюдать на предмет развития ингибиторов.

Консультирование по вопросам наследственности/пренатальная диагностика

- Консультирование по вопросам наследственности является важной частью лечения гемофилии, помогающей больным гемофилией, носителям гена гемофилии и их семьям принимать более осознанное решение о том, стоит ли заводить ребёнка, если существует вероятность того, что у него будет гемофилия. В него входит широкий круг тестов по диагностике и выявлению носителей гена гемофилии, а также консультирование на индивидуальной основе.
- Пренатальная диагностика обычно предлагается в случаях, когда после определения поражения плода рассматривается прерывание беременности. Однако она может использоваться и для того, чтобы помочь семье подготовиться и спланировать приём родов. Если плод поражён гемофилией, то вспомогательных методов приёма родов лучше избегать.
- Основным методом пренатальной диагностики является пункция ворсин хориона (CVS), или биопсия, которая может осуществляться на 10-11 неделе беременности. Её не следует проводить раньше этого срока, поскольку ранняя биопсия может быть связана с неправильным развитием конечностей плода.
- На 12-15 неделе беременности можно проводить амниоцентез.
- Все инвазивные методы, используемые пренатальной диагностикой, могут вызвать кровотечения у матери и плода и, если мать имеет отрицательный резус-фактор, ей следует давать анти-D-иммуноглобулин.
- Поскольку эти процедуры выполняются на ранней стадии беременности до значительного повышения уровня фактора VIII, то для предотвращения кровотечений у матери, если у нее этот уровень ниже 50%, может потребоваться поддержка гемостатическими средствами.

Рождение детей с известной или подозреваемой гемофилией

- Рождение детей с известной или подозреваемой гемофилией должно быть атравматическим, чтобы снизить риск кровотечения. Избегайте применения щипцов или вакуумной экстракции при вагинальных родах, а также инвазивных процедур к плоду, таких как анализ крови кожи головы плода и введение внутренних электродов в кожу головы плода.
- У носителей гена гемофилии с очень низкими уровнями фактора (<50%) необходимо замещение фактора свёртываемости крови для проведения хирургических или инвазивных процедур, включая роды, несмотря на то, что уровни FVIII во время второго и третьего триместров обычно поднимаются до нормальных параметров. Потребность в замещении фактора свёртываемости крови следует планировать во время пренатального периода.

Вакцинация

Пациентов с нарушениями свёртываемости крови следует вакцинировать, однако их вакцинация должна быть подкожной, а не внутримышечной. Необходимо помнить о следующих моментах:

- Следует избегать применения живых вирусных вакцин (таких как противополиомиелитные вакцины перорального воздействия, MMR) в отношении ВИЧ-инфицированных лиц.
- ВИЧ-инфицированным больным гемофилией следует давать пневмококковые и ежегодные противогриппозные вакцины.
- Для всех больных гепатитом В и А важна иммунизация, которую можно проводить с помощью подкожных, но не внутримышечных инъекций.
- Члены семьи, которые берут в руки лечебно-профилактические средства, также должны вакцинироваться; однако это не столь важно для тех, кто использует нормальный иммуноглобулин.

Психосоциальные вопросы

Больные гемофилией и их семьи нуждаются в психологической и социальной поддержке в своей борьбе с хронической болезнью, зачастую сопряжённой с болью и иногда опасной для жизни. Кроме того, она является финансовым бременем и налагает ограничения на некоторые аспекты нормальной жизни.

Ниже следуют рекомендации по оказанию помощи больным гемофилией и их семьям в преодолении психологических аспектов этой болезни:

- Прежде чем сообщить о диагнозе, подготовьте пациентов к восприятию плохой новости, обсудите её с ними, используя простые слова, и дайте им возможность выразить свои чувства в связи с такими известиями. Им нужна уверенность в том, что и помощь, и лечение им обеспечены.
- При замедленной реакции нужно распознать её и помочь пациенту разобраться со своими эмоциями. Заботу и поддержку следует оказывать осторожно.
- Если пациенту предстоит подвергнуться какой-либо процедуре, подробно объясните ему эту процедуру терминами, которые он в состоянии понять. Не скрывайте от него болезненность процедуры и возможные осложнения. Отвечайте на вопросы, которые могут возникнуть у пациента.
- Борьба с хроническим заболеванием может привести к истощению физических и душевных сил. Умейте различать признаки этого состояния и помогайте пациенту пережить этот период его жизни. Давайте ему рекомендации и оказывайте поддержку в ведении этой борьбы.
- В случае, если пациенты – дети, разговаривайте с ними, а не с их родителями. Многие дети способны понять довольно много о своей болезни и помогать врачу, если они правильно информированы и обучены.
- Не обделяйте вниманием их здоровых братьев и сестёр.
- Социальный работник должен оказывать поддержку пациенту и его семье. В случаях, когда социальный работник отсутствует, призовите на помощь местные группы или организации, которую могут оказать столь необходимую поддержку.
- Врач должен выполнять роль консультанта для этих важных групп поддержки.

Вопросы повседневной жизни

- Больные гемофилией могут выполнять обычную работу, и поэтому следует поощрять их участие в продуктивной деятельности и досуге - дома, на работе и в местах отдыха и развлечений.

- Лица с гемофилией должны быть уверены в том, что им обеспечены уход и моральная поддержка других людей, чтобы они не оказались изолированными от общества и не поддались депрессии.

Ниже приведены основные рекомендации для различных соответствующих лиц/групп.

Для больных гемофилией

Больных гемофилией следует поддерживать в том, чтобы они:

- Считали себя людьми, больными гемофилией, которые могут быть полноценными членами общества вопреки своему хроническому заболеванию.
- Признавали свои сильные стороны и ограничения и не винили себя или других в том, что у них гемофилия.
- Думали и действовали позитивно. Продолжали заниматься своими обычными делами, выбирая при этом нетравмоопасные виды деятельности.
- Спокойно делились своими чувствами и ощущениями от своего состояния здоровья с членами своей семьи или друзьями.
- Всегда имели при себе контактные номера или адреса людей, клиник и лечебных центров, которые могут предоставить немедленную информацию и при необходимости оказать соответствующую медицинскую помощь.

Для семьи

- Пациент и все члены его семьи должны знать и признавать наличие гемофилии в семье.
- Каждый член семьи должен получить хотя бы основную информацию о физических, психологических и экономических аспектах гемофилии.
- Необходимо, чтобы члены семьи, не страдающие гемофилией, могли при необходимости оказать эмоциональную, физическую и моральную поддержку больному гемофилией.
- Члены семьи должны знать об изменениях в чувствах или настроениях больного гемофилией, поскольку эти изменения могут свидетельствовать о стрессе, который, возможно, связан с наличием кровотечений, физической боли или эмоциональных проблем, требующих незамедлительного вмешательства.
- Члены семьи, обеспечивающие уход, должны сохранять спокойствие при возникновении кровотечения, боли и при других признаках и симптомах гемофилии, чтобы продемонстрировать, что данное состояние можно спокойно устранить дома или в любом другом месте.
- При необходимости медицинского вмешательства или госпитализации члены семьи должны уметь распознавать эту необходимость и быть в состоянии оказать незамедлительную и всестороннюю поддержку во избежание дальнейшего осложнения.
- Больного гемофилией следует постоянно поддерживать в его стремлении общаться с другими членами семьи и в местном обществе.
- Необходимо поощрять участие больного гемофилией в тех видах деятельности дома и на открытом воздухе, которые представляют для него меньший риск получения травмы или повреждений.
- На маленьком и активном ребёнке, страдающем гемофилией, обычно имеется множество синяков. При этом родителей могут неправомерно обвинить в жестоком обращении с ребёнком.

Для местного общества

- Местное общество, в котором имеется идентифицированный больной гемофилией, должно с согласия пациента/семьи получить основную информацию и подготовку. Благодаря этому члены

общества будут готовы удовлетворить потребности лица, страдающего гемофилией. Члены общества должны быть полностью информированы о том, что гемофилия не является заразной болезнью и что поэтому следует поощрять участие больного гемофилией в жизни общества.

Стоматологическое обслуживание

Для лиц с гемофилией большое значение имеет хорошая гигиена полости рта, позволяющая предотвратить заболевания дёсен и периодонтальные воспаления.

- Зубы необходимо чистить, по меньшей мере, дважды в день, чтобы предупредить появление зубного налёта.
- Следует пользоваться зубной пастой, содержащей фтор.
- Жидкости для полоскания рта, содержащие триклозан или хлоргексидин, также помогают предупредить появление зубного налёта.
- Зубные нити или щётки помогают уменьшить зубной налёт.
- Лицам с нарушенной свёртываемостью крови необходимо, чтобы их терапевты и практикующие стоматологи поддерживали между собой тесный контакт, обеспечивающий им безопасное и комплексное стоматологическое обслуживание.

Ниже приведены рекомендации по регулярному стоматологическому обслуживанию лиц, страдающих нарушением свёртываемости крови:

- Стоматологическое обследование детей с нарушениями свёртываемости крови, а также обучение детей и их попечителей стоматологической профилактике следует начинать тогда, когда у ребёнка начинают прорезаться зубы.
- Глубокие инъекции, хирургические процедуры – особенно те, которые затрагивают кости (удаление, внутричелюстные зубные имплантанты) – или региональные местные анестетические блокады должны осуществляться только после соответствующего повышения уровня фактора свёртываемости крови.
- Прежде, чем выполнять любые хирургические процедуры, следует ликвидировать с помощью антибиотиков пероральные инфекции.
- В возрасте 12 или 13 лет необходимо провести комплексное стоматологическое обследование, позволяющее планировать будущее и решить, как наилучшим образом предупредить возникновение трудностей, вызываемых скученностью зубов или неправильным расположением зубов мудрости или других зубов.
- Для лиц с лёгкой или средней формой гемофилии возможно проведение нехирургического лечебно-профилактического ухода за зубами под защитой антифибринолитических средств (транексамовой кислоты или эписилон-аминокапроновой кислоты), однако перед выполнением других процедур необходимо проконсультироваться с гематологом.
- Для лиц с лёгкой формой гемофилии А (FVIII > 5%) возможны удаление зубного камня и некоторое незначительное хирургическое вмешательство под защитой десмопрессина (DDAVP). (См. Раздел 4, «Руководство по выбору концентратов фактора свёртываемости крови и других препаратов»).
- Лицам с тяжёлой формой гемофилии необходимо замещение фактора до начала хирургического вмешательства, инъекций регионарной блокады или удаления зубного камня (подробнее см. в Разделе 5 «Лечение кровотечений при гемофилии»).
- Безопасными и недорогими методами устранения кровотечений являются местное применение фибринового клея и полоскание транексамовой кислотой до и после удаления зубов.

- Локальное применение транексамовой кислоты значительно снижает кровотечение. Рекомендуется использовать полоскание рта десятью миллилитрами 5% раствора в течение двух минут ежедневно четыре раза в день на протяжении семи дней. Оно может применяться в сочетании с пероральными таблетками транексамовой кислоты в течение не более пяти дней. (См. Раздел 4 Руководства «Выбор концентратов фактора свёртываемости крови и других медикаментов»).
- Кровотечение может усиливаться в случаях применения таких болеутоляющих средств (анальгетиков), как ASA, или других NSAID типа индометацина. Безопасными альтернативными анальгетиками являются парацетамол/ацетаминофен и кодеин.
- После удаления зуба необходимо в течение 5-10 дней следовать диете, состоящей из холодной жидкости и измельчённых твердых продуктов. Следует избегать курения.
- О любых опухолях, затруднённом глотании (дисфагии) или дисфонии необходимо незамедлительно сообщать стоматологу/гематологу.
- Наличие переносимых с кровью инфекций у лица с гемофилией не должно влиять на его возможность получать стоматологическую помощь.
- Пациентам с протезами суставов следует назначать антибиотическую профилактику.
- Следует предпринимать все меры предосторожности, которые требуются при осуществлении любой хирургической процедуры.

Лица с гемофилией или с врождёнными тенденциями к кровотечениям являются приоритетной группой для стоматологического обслуживания и ухода за полостью рта, поскольку кровотечения после стоматологических процедур могут вызвать серьёзные осложнения или даже летальный исход. Поддержание здоровья полости рта и предотвращение стоматологических проблем важны не только для качества жизни, но и для избежания опасностей, связанных с хирургическим вмешательством.

Наблюдение за результатами лечения

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; и
- Качество жизни.

Спорт и гемофилия

- Занятия спортом должны поощряться для укрепления мышц и повышения самооценки. Выбор спорта должен отражать предпочтения человека, его возможности, физическое состояние, местные обычаи и ресурсы.
- Следует поощрять занятия щадящими видами спорта, такими как плавание и гольф. Не рекомендуется заниматься силовыми видами спорта, например футболом, регби, боксом и борьбой. Пациент должен проконсультироваться с врачом, прежде чем заниматься спортом, и обсудить с ним приемлемость данного вида, защитное снаряжение и профилактику.
- Следует в большей степени поощрять участие в организованных спортивных секциях, чем занятия спортом в неорганизованных группах, где может отсутствовать защитное снаряжение и контроль.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Введение

Различные нарушения свёртываемости крови могут иметь очень сходные клинические симптомы. Чтобы быть уверенным в том, что пациент получает необходимое лечение, нужен правильный диагноз. В данном разделе приводятся общие рекомендации по диагностике гемофилии. Подробную информацию о технических аспектах и конкретных инструкциях по скрининг-тестам и факторным анализам можно получить в лабораторном справочнике ВФГ «Диагностика гемофилии и других нарушений свёртываемости крови».

Точный диагноз может быть поставлен только на основании всесторонних и точных лабораторных анализов. Он зависит от того, строго ли лаборатория следует протоколам и процедурам, которые требуют:

- Знаний и опыта проведения лабораторных исследований на коагуляцию;
- Использования правильного оборудования и реактивов; а также
- Гарантии качества.

Знания и квалификация в области лабораторного тестирования коагуляции

Основы диагностики

- Знание клинических признаков гемофилии и правильность клинического диагноза.
- Использование скрининг-тестов для определения потенциальных причин кровотечения, например, подсчёт тромбоцитов, продолжительности кровотечения (ВК), протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).
- Подтверждение диагноза факторным анализом.

Технические аспекты

Подготовка пациента перед отбором пробы крови

- Пациенту следует рекомендовать воздержаться от приёма пищи перед отбором проб крови. Воздержание от приёма пищи позволяет крови очиститься от излишних липидов, которые могут повлиять на результаты анализа белков в автоматизированных анализаторах.
- Пациенту следует рекомендовать воздержаться от приёма лекарственных средств, которые могут повлиять на результаты тестов – например, кислоты ASA, которая может значительно повлиять на функцию тромбоцитов и продлить время кровотечения.

Отбор пробы

- Пробу предпочтительно отбирать неподалёку от лаборатории, чтобы обеспечить её быструю доставку в лабораторию. В случае задержки при транспортировке (> 1 часа) её необходимо перевозить на сухом льду – в подобных случаях пробу следует брать только после того, как пациент отдохнул в течение 15-30 минут.

- Венепункция должна быть чистой, причём проба должна отбираться в течение одной минуты после использования жгута без длительного застоя крови в венах.
- Кровь следует отбирать в пластмассовый шприц с короткой иглой типа «бабочка» (калибр проволоки 19-21 [по стандарту SWG] для взрослых и 22-23 SWG для детей младшего возраста).
- При тестах на коагуляцию следует избегать взятия крови через постоянный катетер. Следует также избегать пенообразования в пробе крови. Зачастую бывает полезно отказаться от первых 2 мл отобранной крови.
- Пробы должны отбираться в лимоннокислые ампулы (приемлемыми антикоагулянтами являются 3,2% дигидрат водного тринатрийцитрата или 3,8% пентагидрат водного тринатрийцитрата), при этом следует поддерживать соотношение крови к цитрату 9:1.
- Своевременное и правильное смешивание с раствором цитрата следует производить путём осторожного переворачивания.
- Проба должна обрабатываться незамедлительно. В случае каких-либо задержек во время тестирования следует подготовить обедненную тромбоцитами плазму (БТП) (см. ниже) и хранить её при температуре 4°C, при которой она может оставаться в течение двух часов до начала исследования. Если тестирование будет проводиться намного позже, то следует незамедлительно заморозить плазму до температуры -30°C, при которой она может храниться несколько недель, или до температуры -70°C, при которой она хранится до шести месяцев.

Подготовка обедненной тромбоцитами плазмы (БТП)

- Такая плазма подготавливается центрифугированием пробы при 2 000 g (3 500 оборотов в минуту в обычной настольной лабораторной центрифуге) в течение 15 минут (по возможности при 4°C).
- БТП можно хранить при комнатной температуре (20-25°C) для исследований ПВ и фактора VII, однако, материалы для всех других тестов лучше хранить при температуре 4°C.
- Тестирование следует проводить в течение двух часов после отбора пробы; в противном случае БТП следует заморозить до температуры от -30°C до -70°C, как описано выше.

Определение конечного этапа свёртывания крови

Многие современные лаборатории располагают теми или иными автоматическими или полуавтоматическими анализаторами свёртывания крови. Однако от тех, кто использует ручные методы, точное определение конечного этапа свёртывания крови требует значительного опыта, особенно если время свёртывания увеличено и сгусток небольшой и тонкий.

- Важно принять в лаборатории единую методику, обеспечивающую согласованность в определении конечного этапа свёртывания.
- Для наблюдения за сгустком ампулу следует окунать в ванночку с водой и вынимать из неё под углом, чтобы температура, при которой начинается свёртывание, оставалась постоянной (37°C).

Скрининг-тесты

- Для проведения скрининга пациента с подозрением на нарушение свёртываемости крови следует применять такие тесты, как подсчёт тромбоцитов, ВК, ПВ и АЧТВ.
- На основе этих тестов можно определить форму нарушения свёртываемости крови (см. таблицу ниже).
- Эти скрининг-тесты могут не обнаружить аномалий у пациентов с лёгкой формой нарушений свёртываемости крови, а также при дефиците фактора XIII (FXIII) или при низкой фибринолитической активности ингибитора (альфа-2-антиплазмин, ген PAI-1).

Возможное заболевание	ПВ	ВАЧТ	ВК	Подсчёт тромбоцитов
Нет заболевания	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Нормальное
Гемофилия А или В	Нормальное	Увеличенное	Нормальное	Нормальное
БВ	Нормальное	Нормальное или увеличенное	Нормальное или увеличенное	Нормальное или сниженное
Дефект тромбоцитов	Нормальное	Нормальное	Нормальное или увеличенное	Нормальное или сниженное

Корректировочный анализ (методом смешивания)

- Корректировочный анализ или анализ методом смешивания с использованием нормальных пулов плазмы (НПП) позволяют определить, связано ли увеличенное время коагуляции с дефицитом фактора или циркулирующими антикоагулянтами ингибиторов. (Подробности тестирования на ингибиторы см. в «Лабораторном руководстве ВФГ»).
- Корректировочные исследования с использованием плазмы с дефицитом FVIII/IX могут проводиться для определения дефицита в случаях, когда факторный анализ невозможен.

Факторный анализ

Факторный анализ требуется проводить в следующих ситуациях:

- **Для определения диагноза** (см. технические детали в «Лабораторном руководстве ВФГ»).
- **Для мониторинга лечения**
 - Возможно осуществление лабораторного наблюдения за концентратами факторов свёртываемости крови посредством контроля пред- и послеинфузионных уровней фактора свёртываемости крови.
 - Реальное количество введённого пациенту фактора свёртываемости крови должно обусловить повышение уровня в крови. Этот подход особенно важен в случаях, когда предстоят хирургические процедуры. Кроме того, он полезен для документирования связи «доза-реакция».
 - Замедленное возвращение к прежнему состоянию может служить ранним предупреждением о наличии ингибиторов.
- **Для тестирования качества криопреципитата**
 - При контроле качества криопреципитата рекомендуется проверить наличие концентрации FVIII в этом препарате. Справочник Американской ассоциации банков крови в настоящее время рекомендует содержание фактора VIII в размере 80 единиц на упаковку.
- **Для выявления носителей гена гемофилии**
 - Для проведения фенотипического или генетического анализа носителей гена гемофилии требуется квалификация, которой у многих лабораторий нет.
 - При фенотипическом анализе соотношение фактора VIII:C (FVIII:C) к антигену фактора Виллебранда (VIII:C/VWF:Ag) обычно составляет 1.0. Результат меньше, чем 0.7, свидетельствует о 80% вероятности того, что женщина является носителем гена гемофилии. Эти тесты необходимо повторять до тех пор, пока диагноз не будет подтвержден. (Более подробную информацию см. в «Лабораторном руководстве ВФГ»).
 - Поскольку некоторые безусловно выявленные носители гена гемофилии могут иметь нормальное соотношение FVIII:C/VWF:Ag, фенотипический анализ не всегда может

определить носителей гена гемофилии. Поэтому генотипический анализ является более точным методом выявления носителя гена гемофилии, основанным на анализе сцепления между генными локусами или на непосредственной идентификации мутации.

Квалифицированный персонал

Даже простейшие скрининг-тесты имеют сложную природу. Специалист, занимающийся коагуляцией, для получения точных результатов должен обладать глубоким пониманием этих тестов. Большое значение имеет наличие специалиста, прошедшего дальнейшее обучение в специализированном центре.

- ВФГ предлагает стипендии для дальнейшего специализированного лабораторного обучения в международном учебном центре гемофилии.
- ВФГ разработала курс обучения инструкторов с тем, чтобы обученные специалисты могли обучать других, которые затем вернутся в свои страны и продолжат этот процесс.
- Одним из ключевых моментов работы ВФГ является проведение лабораторных семинаров. Цель этих семинаров – продемонстрировать практические навыки, связанные с коагуляцией, обучить им, а также довести до слушателей, что хорошие результаты можно получить, используя базовое оборудование и технологии, при условии соблюдения «правильной лабораторной практики». Эти навыки могут позднее адаптироваться к более автоматизированным технологиям.

Использование соответствующего оборудования и реактивов

Орудиями труда в лаборатории являются оборудование и реактивы. К достоверному лабораторному тестированию предъявляются следующие требования.

Оборудование

- Водяная баня, которую следует поместить в хорошо освещённом месте. Температура бани должна составлять $37^{\circ}\text{C} + 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Неподалёку от водяной бани необходимо установить хороший источник освещения, позволяющий безошибочно наблюдать образование сгустков.
- Для отсчёта времени необходимы секундомеры.
- Следует иметь автоматические пипетки (с фиксированным или изменяемым объёмом), способные точно отпускать 0,1 и 0,2 мл.
- Для тестов на свёртываемость крови необходимы чистые пробирки из натриевого стекла (7,5 см x 1,2 см), при этом не рекомендуется использовать их повторно.
- Аналогично, следует по возможности избегать повторного использования пластмассовых или стеклянных предметов, либо строго соблюдать правила их мойки. Не рекомендуется повторно использовать при анализах коагуляции пластиковые изделия.
- В настоящее время существует множество полуавтоматических и автоматических коагулометров. У этого оборудования имеется следующие преимущества:
 - Точность показания конечной точки.
 - Возможность осуществлять несколько видов анализа свёртываемости крови.
 - Сокращение ошибок при наблюдениях. Измеряется конечная точка реакции.
 - Реакции осуществляются в прозрачных полистироловых кюветах, а не в стеклянных пробирках.

Всё оборудование необходимо содержать в исправном рабочем состоянии.

- При покупке оборудования следует иметь в виду необходимость его регулярного обслуживания специалистом и обеспечить для этого ресурсы.
- Пипетки следует проверять на точность отбора проб.
- Следует регулярно проверять температуру в водяных банях, холодильниках и морозильных камерах.

Реактивы

- Практика показывает целесообразность обеспечения регулярности поставок избранного реактива и уделения внимания бесперебойности поставок партий и длительности сроков хранения. Этого можно добиться, попросив поставщика снабжать лабораторию по возможности одинаковыми партиями реактивов.
- Не рекомендуется переходить на другие источники материалов, за исключением случаев, когда возникают проблемы с поставками или сомнения относительно качества товаров, что сказывается на результатах. Различные марки могут иметь совершенно разную чувствительность и не должны использоваться одновременно.
- Необходимо следовать инструкциям, прилагаемым к реактивам. При возникновении сомнений следует обратиться в справочный центр.
- Особое внимание следует уделять стабильности реактивов. После восстановления или оттаивания реактива для суточного использования его качество быстро снижается, особенно при высоких температурах.
- После того, как принято решение о проведении тестов и использовании соответствующих реактивов, было бы идеально определить нормальные диапазоны измерений.

Обеспечение качества

- Обеспечение качества (ОК) – это общий термин, используемый для описания всех мер, предпринятых для гарантии надёжности лабораторных тестов и отчётов о них.
- ОК охватывает все аспекты процесса диагностики от отбора проб, сепарирования, анализа и внутреннего контроля качества (ВКК) до составления отчёта о результатах и доведения его до практикующего врача.
- ВКК используется для того, чтобы установить выполняется ли серия методик и процедур единообразно в течение определенного периода времени. Это относится к образцам и нормальной, и аномальной плазмы.
- Все участвующие в процессе обязаны следить за правильностью выполнения процедур.
- Важным элементом ОК является участие в системе внешней оценки качества.

Система внешней оценки качества (EQAS)

Лабораториям настоятельно рекомендуется принимать участие в системе внешней оценки качества (EQAS). По сути это такая система, которая позволяет контролировать эффективность внутренних систем ОК в местной лаборатории и дает оценку компетентности этой лаборатории.

- EQAS помогает определить степень соответствия между результатами, полученными данной лабораторией, и результатами других лабораторий.
- Участие в этой системе помогает укреплять доверие между лабораторией и её пользователями.
- EQAS, разработанная ВФГ/Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предназначена конкретно для удовлетворения потребностей центров лечения гемофилии во всём мире. Данная система включает в себя виды анализа, необходимые для диагностики и лечения кровотечений. Подробную информацию об этой системе, управление которой осуществляется Британской

национальной системой оценки качества (U.K. National Quality Assessment Scheme) в Шеффилде, можно получить в ВФГ.

- Существуют и другие национальные и международные системы оценки качества.

Для того, чтобы достичь высокого уровня надёжности тестов и успешно участвовать в EQAS, лаборатория должна иметь доступ к международным справочным материалам и стандартам, а также обеспечить постоянное и адекватное обучение своего персонала.

Справочные материалы и стандарты

Справочные материалы и стандарты очень важны для стандартизации тестов и процедур исследований, применяемых в лаборатории. Они представляют собой легкодоступную информацию, без которой нельзя гарантировать точность полученных результатов.

- Можно использовать нормальный пул плазмы, соответствующий международным справочным материалам ВОЗ. Методика производства нормального пула плазмы дана ниже.
- При анализе проб плазмы важно быть последовательным и пользоваться стандартами плазмы, а при анализе концентратов – стандартами концентратов.
- Стандарты и образцы для плазмы предлагаются на коммерческой основе и могут использоваться для проверки местных образцов плазмы, поскольку их можно сверить с международными стандартами ВОЗ.
- Международные стандарты ВОЗ можно получить непосредственно от Национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), который находится в Великобритании.

Подготовка нормального объединённого пула плазмы (NPP)

- По меньшей мере, 20 проб крови (по 10-20 мл каждая) необходимо отобрать у здоровых людей, поместить пробы в цитрат и сразу же центрифугировать при 2 000 g в течение 15 минут (при 4°C, если это возможно).
- Плазму из всех этих проб следует объединить вместе, причём 500 µl аликвот этой плазмы необходимо незамедлительно поместить в морозильную камеру при -70°C. Следует соблюдать осторожность и не допускать во время смешивания образования пены.
- Во время проведения каждого анализа аликвоту можно извлечь, оттаять её при 37°C, после чего осторожно смешать и сразу положить на лёд. После оттаивания её больше не следует замораживать и использовать повторно.
- Необходимо избегать резкого встряхивания проб плазмы.

ОСЛОЖНЕНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

Введение

Наиболее вероятными участками тела для кровотечений при гемофилии являются суставы и мышцы конечностей. В зависимости от тяжести заболевания, что связано с уровнями факторов, эпизоды кровотечения имеют частый и спонтанный характер при тяжёлой форме гемофилии (< 1%) или случаются в основном после небольших травм при средней форме гемофилии (1-5%). У человека с лёгкой формой гемофилии (5-40%) кровотечения обычно происходят только при крупных травмах или при хирургическом вмешательстве.

Ниже описаны наиболее часто встречающиеся ортопедические осложнения при гемофилии.

Острый гемартроз

- У детей с тяжёлой формой гемофилии первый спонтанный гемартроз обычно начинается до наступления двухлетнего возраста, однако может иметь место и позднее.
- При неправильном лечении повторные кровотечения приведут к прогрессирующему ухудшению состояния суставов и мышц.
- Это приводит к резкому снижению функциональности по причине деформации суставов, утрате движений, атрофии мышц и контрактуре в течение первой или второй декады жизни.
- Причиной кровотечений является синовиальная оболочка. Это очень тонкая и высоковазкулярная ткань, которая служит как прослойка и смазка для суставной щели.
- Человек, у которого происходит кровоизлияние в сосуды, может очень рано почувствовать его в форме покалывающих ощущений и стеснённости в суставах. Этот «предвестник приступа» предшествует реальному возникновению клинических признаков острого гемартроза – боли, опухолям и ограничению движений.
- После наполнения полости сустава кровью сустав выглядит опухшим и кажется тёплым и чувствительным. Это заставляет сустав стремиться занять наиболее комфортное, то есть согнутое, положение. Любые попытки сменить это положение вызывают усиление боли, тем самым, ограничивая движение. Поскольку пациент стремится избежать движений, наступает вторичный мышечный спазм.
- Цель лечения острого гемартроза заключается в том, чтобы как можно быстрее остановить это кровоизлияние. В идеальном случае это должно осуществиться тогда, когда пациент ощутил возникновение «предвестника приступа».
- Наиболее важным первым шагом в лечении острого гемартроза является скорейшее замещение фактора на уровне, достаточно высоком для прекращения кровоизлияния. (См. таблицу 1, стр. 45).
- Наиболее эффективный метод обеспечения незамедлительного замещения фактора – организовать дома программу терапии, позволяющую информированному пациенту с гемофилией (или членам его семьи) обеспечить этот фактор в нужное время. Кровоизлияние в

суставы, которое не реагирует в течение 12-24 часов, должно оцениваться лицом, ответственным за предоставление медицинской помощи..

- К другим мерам остановки кровоизлияний и облегчению боли относятся следующие:
 - Пребывание в состоянии покоя в комфортном положении.
 - Иммобилизация (частичная и временная) с помощью шин, подушек, ремней и костылей в зависимости от того, какой сустав поражён.
 - Можно незамедлительно приложить пузырь со льдом и держать лёд в течение, по крайней мере, первых 12 часов. Лёд не должен непосредственно контактировать с кожей.
 - Приподнять поражённый сустав.
 - Можно применить эластичный бинт, давление которого можно терпеть.
 - Использование наркотиков в качестве анальгетиков следует тщательно контролировать, но лучше избегать в силу хронического характера случаев кровотечения и опасности привыкания.
 - Во время эпизодов сильного кровотечения противопоказано использование нестероидных противовоспалительных средств (NSAIDs) и медикаментов, содержащих ASA. Однако можно с осторожностью применять некоторые NSAIDs с ингибитором COX-2.
- Следует уделить больше внимания физиотерапии, поскольку она играет активную роль в лечении острых кровоизлияний в суставы.
 - Как только боль и опухоль начнут спадать, пациент должен попробовать изменить комфортное положение поражённого сустава на функциональное.
 - Это означает постепенное уменьшение изогнутости сустава и попытку полностью распрямить его.
 - В это действие следует включить осторожное, пассивное разгибание и, что ещё важнее, активные сокращения мышц для распрямления сустава.
 - Чем раньше сустав окажется в функциональном положении, тем раньше возникнет активный мышечный контроль, что, в свою очередь, предотвратит атрофию мышц и потерю движения сустава.

Аспирация

В некоторых обстоятельствах при остром гемартрозе можно подумать об отсасывании содержимого полости (удалении крови из сустава). При накоплении значительного количества крови в суставе раннее удаление крови должно привести к быстрому затиханию боли и теоретически – к снижению вредного воздействия крови на суставной хрящ. Однако отсасывание содержимого полости обычно неосуществимо на практике, поскольку в идеале оно должно осуществляться вскоре после эпизода кровотечения (<12 часов), и должно выполняться врачом в медицинском учреждении.

- К числу ситуаций, когда можно рассматривать отсасывание, относятся следующие:
 - гемартроз, не отреагировавший на замещение фактора в течение 48-72 часов;
 - боль и опухание, несоизмеренные с кровотечением, причём в этом случае следует исключить «септический сустав».
- Отсасывание не рекомендуется осуществлять при заражении наружного слоя кожи.
- Наличие ингибиторов также следует рассматривать как причину постоянного кровотечения при соответствующем замещении фактора, и оно должно исключаться до того, как будет предпринята попытка отсасывания.
- Отсасывание должно осуществляться при уровнях фактора, по меньшей мере, 30-50% в течение 48-72 часов. Отсасывание из суставов не следует производить при отсутствии такого замещающего фактора.

- Необходимо использовать иглу с каналом большого диаметра, по меньшей мере, 16 калибра.
- После отсасывания сустав следует полностью иммобилизовать на один час.

Гематомы в мышцах

Незамедлительной помощи требуют те кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы, которые наносят ущерб группам сгибающих мышц рук и ног. Кровоизлияния наиболее опасны в тех участках тела, где они могут нанести ущерб функционированию нервно-сосудистой системы. К числу таких участков относятся:

- Подвздошно-поясничная мышца, которая может стать причиной паралича бедренного нерва;
- Икроножная мышца, которая может стать причиной повреждения заднего большеберцового нерва, и миогенная контрактура, которая может стать причиной эквинуса; а также
- Группа сгибающих мышц предплечья, которая может вызвать ишемическую контрактуру Фолькмана.

Лечение таких кровоизлияний включает в себя следующее:

- Такие кровоизлияния требуют тщательной клинической оценки и наблюдения.
- Необходимо незамедлительно приступить к замещению фактора.
- Сильные кровоизлияния в этих критических местах могут потребовать более высоких уровней замещения фактора в течение более продолжительного времени (см. Таблицу 1, стр.45).
- Лечение сильных мышечных кровоизлияний должно также включать в себя другие вышеупомянутые меры, касающиеся сильных кровоизлияний в суставы, такие как поднятие повреждённой конечности и физиотерапия.

Хронический гемартроз

После того, как в суставе начались периодические кровоизлияния (целевой сустав), в нём происходят хронические изменения. Эти изменения затрагивают все ткани в пределах сустава и вокруг него: синовиальную оболочку и хрящ, мембрану и связки, кости и мышцы.

- Хронический синовит обычно обнаруживается в течение первой и второй декады жизни.
- Лечение хронической гемофилической артропатии зависит от стадии, на которой она обнаружена.

Хронический синовит

При повторяющихся кровоизлияниях в сустав происходит хроническое воспаление и в конечном итоге гипертрофирование синовиальной оболочки, отчего сустав приобретает чрезмерно распухший вид. Такое распухание обычно не плотно и не особо болезненно. Зачастую имеет место атрофия мышц, хотя сохраняется относительно большая степень подвижности.

Диагноз ставится после выполнения обстоятельного физического обследования сустава. Наличие синовиальной гипертрофии может подтверждаться ультразвуковой биолокацией и ЯМР-интроскопией. Обычная рентгенограмма и особенно ЯМР-интроскопия могут оказаться полезными при определении степени изменений в суставе. Цель лечения – контроль над синовитом и обеспечение правильного функционирования сустава. Возможны следующие варианты:

- Крайне важны ежедневные упражнения для укрепления мышц и поддержания подвижности сустава. В идеальном варианте замещение концентрата фактора должно производиться с такой частотой и такими дозами, которые достаточны для предотвращения периодических кровоизлияний.
- При наличии достаточных доз концентратов полезны краткие (6-8 недель) курсы лечения, включающие в себя вторичную профилактику и интенсивную физиотерапию.
- Средства NSAID (ингибиторы COX-2).
- Внутрисуставная инъекция стероида длительного действия.

Синовэктомия

Синовэктомию следует рассматривать в случае хронического синовита с частыми периодическими кровоизлияниями, которые не поддаются лечению другими средствами. К вариантам синовэктомии относятся химический либо радиоизотопный синовиртез и артроскопическая или открытая хирургическая синовэктомия.

- Хирургическая синовэктомия, как открытая, так и артроскопическая, требует наличия огромных ресурсов, включая опытную бригаду врачей, специализированный центр лечения гемофилии и большие запасы фактора свёртываемости крови. В настоящее время хирургическая синовэктомия необходима редко и рассматривается только в случаях, когда менее инвазивные и столь же эффективные процедуры не приводят к ожидаемым результатам.
- Для лечения хронического гемофилического синовита следует выбирать нехирургическую синовэктомию. Очевидно, что наиболее эффективным и наименее инвазивным методом является радиоизотопная синовэктомия с использованием чистого бета-излучателя (фосфор-32 или иттрий-90). Она имеет наименьшее количество побочных эффектов и осуществляется в простых амбулаторных условиях. Кроме того, она требует либо минимальной последующей физиотерапии, либо не требует её вообще. Для нее необходима только одна доза фактора свёртываемости крови и только одна доза изотопа.
- При отсутствии радиоизотопа адекватной альтернативой является химическая синовэктомия. При этом можно использовать либо рифампицин, либо хлоргидрат окситетрациклина. Химическая синовэктомия требует еженедельных инъекций вплоть до восстановления контроля над синовитом. Эти болезненные инъекции требуют лекарств, причём для каждой инъекции необходима доза фактора свёртываемости крови. Низкая стоимость химического реактива компенсирует необходимость частых инъекций.

Хроническая гемофилическая артропатия

Это заболевание может развиваться в любое время после второй декады жизни, иногда раньше, в зависимости от интенсивности кровотечения и его лечения. Оно вызывается постоянным хроническим синовитом и периодическим гемартрозом и приводит к необратимому повреждению суставного хряща.

- При продолжающейся утрате хряща развивается состояние прогрессирующего артрита наряду с вторичными контрактурами мягких тканей, атрофией мышц и угловыми деформациями.
- При продолжающемся хроническом течении артропатии происходит меньше опухания по причине прогрессирующего фиброза синовиальной оболочки и капсулы.
- Обычно имеет место утрата движений и сгибательная контрактура, которая приводит к наиболее значительной утрате функций.
- Заболевание может сопровождаться или не сопровождаться болевыми ощущениями.

Радиографические признаки хронической гемофилической артропатии зависят от стадии заболевания.

- Изменения на ранней стадии включают в себя опухание мягких тканей, избыточный эпифизарный рост и остеопороз.
- Сужение хрящевого пространства варьируется от минимального сужения до его полного исчезновения.
- Развиваются костная эрозия и субхондральная костная циста, что приводит к нарушению костных поверхностей суставов и впоследствии – к угловым деформациям.
- При этом может возникнуть фиброзный/костный анкилоз.

Цель лечения – улучшить функционирование суставов и облегчить боль. Варианты лечения хронической гемофилической артропатии зависят от:

- Стадии заболевания;
- Симптомов пациента; а также от
- Имеющихся ресурсов.

На этой стадии очень важным элементом лечения является контролируемая физиотерапия. Замена фактора необходима, если текущее кровотечение происходит во время физиотерапии. Боль следует контролировать с помощью соответствующих анальгетиков.

- Использование наркотических средств по возможности следует избегать.
- Для ослабления артрогенной боли можно применять NSAID (некоторые ингибиторы COX-2)

Консервативные методы лечения включают:

- Последовательное использование гипсовой повязки для исправления деформаций; а также
- Фиксацию и биопротезирование для поддержания болезненных и нестабильных суставов.

В случае если эти консервативные меры не приводят к удовлетворительному облегчению боли и улучшению функциональности суставов, можно рассмотреть вариант хирургического вмешательства. До начала любых хирургических процедур необходимо обеспечить наличие соответствующих ресурсов, включая достаточное количество концентратов факторов.

В зависимости от конкретного заболевания, которое необходимо вылечить, хирургические процедуры могут включать следующее:

- Радионуклидный синовиортез;
- Высвобождение внесуставных мягких тканей для лечения контрактуры;
- Артроскопия для ликвидации внутрисуставных сращиваний и коррекции ущемлений;
- Синовэктомия локтя посредством удаления радиальной головки;
- Остеотомия для коррекции угловой деформации;
- Протезическая замена сустава при тяжёлых формах заболевания, включая крупные суставы (колени, бедра, плечи); а также
- Артродез лодыжки, который является прекрасным средством облегчения боли и коррекции деформаций с заметным улучшением функциональности.

Псевдоопухоли

Для гемофилии характерно специфическое явление, несущее потенциальную угрозу здоровью и жизни пациента и называемое псевдоопухолью. Чаще всего оно встречается в длинной трубчатой кости или почечной лоханке. Возникает псевдоопухоль в результате неправильного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью, которая может быть затронута вторично. При отсутствии лечения псевдоопухоль может достигать гигантских размеров, создавая давление на нейроваскулярные структуры и вызывая патологические переломы. На кожном покрове поверх неё может развиваться свищ.

- Диагностика производится обнаружением образования физическим способом.
- Выявление с помощью радиографии охватывает массу мягких тканей и разрушение прилегающей кости.
- Компьютерная томография и ЯМР-интроскопия могут дать более подробную и точную характеристику псевдоопухоли.

Курс лечения зависит от местонахождения псевдоопухоли, её размера, скорости роста и влияния на сопредельные структуры. Хотя некоторые очень небольшие псевдоопухоли могут контролироваться при использовании факторозаменяющей терапии, большинство псевдоопухолей требует хирургического вмешательства.

- При крупных псевдоопухолях может потребоваться хирургическая эксцизия, включая ампутацию.
- При хирургическом вмешательстве может потребоваться отсасывание содержимого с последующей инъекцией фибринового клея в некоторые пораженные области, расположенные ближе к периферии, и в хорошо локализованные места.

Переломы

Переломы у больных гемофилией встречаются нередко и чаще всего происходят в области колена и бедра. Больной гемофилией подвергается риску переломов костей рядом с суставами, в значительной степени утратившими движение, а также остеопорозных костей. При лечении переломов при гемофилии требуется незамедлительное замещение концентрата фактора.

- В начальной стадии необходимо достичь уровней, по меньшей мере, 50% и поддерживать их в течение 3-5 дней.
- В течение 10-14 дней, когда идет процесс стабилизации перелома, можно поддерживать более низкие уровни.
- Фактическое лечение переломов следует осуществлять таким методом, который соответствует конкретному перелому, который включает хирургическое вмешательство при соответствующем обеспечении концентратами фактора свёртываемости крови.
- Следует избегать продолжительной иммобилизации, ведущей к значительному ограничению амплитуды движений в сопредельных суставах.
- Сразу после стабилизации перелома следует приступать к физиотерапии.

ВЫБОР КОНЦЕНТРАТОВ ФАКТОРА СВЁРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ДРУГИХ МЕДИКАМЕНТОВ

Концентраты фактора свёртываемости крови

Лиофилизированные концентраты фактора VIII и фактора IX имеются в продаже у множества различных торговых марок. Вся эта продукция подвергается вирусной аттенуации. В рамках настоящего документа не представляется возможным подробно описать все имеющиеся концентраты фактора свёртываемости крови. Эта информация имеется в «Регистре концентратов фактора свёртываемости крови» д-ра Кэрол Каспер и д-ра Мейрион Коста е Сильва, который был впервые издан Подкомитетом по факторам VIII и IX Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) в 1997 году. Регистр ежегодно обновляется и предлагается ВФГ как в печатном виде, так и на вебсайте Федерации. В него входит следующая информация:

- Доноры (гражданство, платный или бесплатный);
- Метод получения плазмы;
- Серологическая реакция у доноров;
- Тестирование мини-пулов на вирусы с использованием амплификации полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- Местонахождение предприятий по фракционированию;
- Методы фракционирования;
- Методы инактивации или фильтрации вирусов;
- Степени очистки;
- Идентичность дистрибьютора и производителя; а также
- Заданная область распространения (для внутреннего рынка или на экспорт).

Кроме того, ВФГ публикует «Справочник оценки концентратов фактора свёртываемости крови». Справочник содержит важные принципы отбора соответствующих препаратов для лечения гемофилии и также представлен на вебсайте ВФГ. При выборе препаратов следует учитывать как качество плазмы, так и технологию её производства. Ключевые положения можно суммировать следующим образом:

- Продукты, полученные из плазмы путём фракционирования, имеют историю передачи переносимых с кровью вирусов (гепатита В, гепатита С и ВИЧ).
- Концентраты на основе плазмы, изготовленные с использованием современных технологий и качественных производственных методов (GMP), считаются сегодня одним из видов лечебных средств, представляющих наименьшую опасность для применения;
- Безопасность препаратов является результатом усилий, предпринимаемых по нескольким направлениям:
 - Совершенствование отбора доноров (исключение сомнительных доноров);
 - Совершенствование скрининг-тестирования сданной крови, включая тестирование нуклеиновой кислоты (NAT);
 - Тип и количество мер, предпринимаемых в процессе инактивации и/или ликвидации вирусов.

- Инактивация вирусов в процессе производства является самым главным фактором, повышающим безопасность препаратов.
- Классификация типов плазмы осуществляется по:
 - Виду вознаграждения донору (платный или бесплатный), причём это требование согласно современным стандартам аналогично требованиям, касающимся безопасности промышленных товаров; а также
 - Методу отбора.
- На практике все источники должным образом проверенной крови должны поставлять безопасные, эффективные препараты, если технологические процессы должным образом оптимизированы и используются правильные производственные методы (GMP).
- В процесс фракционирования важно включить один или более шагов, гарантирующих инактивацию или ликвидацию соответствующих вирусов, в первую очередь оболочечных, таких как ВИЧ и вирусы гепатита В и С. Это отразится на продуктах из плазмы, которые особенно важно избавить от опасности содержания таких вирусов. Процессы инактивации и устранения менее эффективны в отношении необолочечных вирусов (гепатит А и парвовирус В19).
- В настоящее время не существует скрининг-теста для болезни Крейцфельда-Якоба (vCJD) и проверенных методов инактивации данного агента при производстве. Наличие vCJD у доноров из Великобритании привело к необходимости исключить плазму доноров из Великобритании из процесса фракционирования, а также к исключению доноров из других стран с известным повышенным риском.
- Риск передачи vCJD посредством препаратов на основе плазмы не установлен.

Выбор препаратов для заместительной терапии

Особого внимания заслуживают два вопроса:

- Чистота препарата;
- Инактивация/элиминация вирусов.

Чистота

Под чистотой понимается процентное содержание в концентратах требуемого ингредиента (например, FVIII) по отношению к другим присутствующим в них ингредиентам. Несмотря на то, что общепринятой классификации препаратов на основе их чистоты не существует, можно сделать следующие общие выводы:

- Низкая чистота означает содержание менее 10 МЕ на мг белка.
- Средняя чистота означает содержание 10-100 МЕ на мг белка.
- Высокая чистота означает содержание 100-1000 МЕ на мг белка.
- Очень высокая чистота означает содержание более 1 000 МЕ на мг белка.
- Предлагаемые рынком концентраты значительно различаются по своей чистоте. Некоторые препараты имеют высокую или очень высокую чистоту на одной стадии производственного процесса, но впоследствии стабилизируются белком, снижающим их конечную чистоту. Вообще говоря, препараты с более высокой чистотой обычно имеют низкий производственный выход. Это частично связано с более низким процентным содержанием фактора Виллебранда (естественного носителя протеина FVIII). Поэтому стоимость таких концентратов выше.
- Более высокая чистота некоторых препаратов даёт клинические преимущества. Например, концентраты FIX высокой чистоты с недостаточным содержанием факторов II, VII и X более предпочтительны для лечения гемофилии В, чем так называемые концентраты

протромбинового комплекса, изготовленные из смеси этих факторов. Использование препаратов высокой чистоты снижает риск тромбоэмболических осложнений.

- Убедительных доказательств о влиянии чистоты концентратов FVIII на повышение безопасности этих препаратов не представлено, поэтому для снижения активности вирусов продолжают применяться адекватные меры.

Инактивация/элиминация вирусов

Существует всё возрастающая тенденция включать в технологию производства концентратов два специальных процесса, которые снижают количество вирусов.

- Тепловую обработку, которая обычно эффективна против круга большого количества вирусов, как с липидной оболочкой, так и без неё, например ВИЧ и вирусы гепатита А и С.
- Обработку растворяющими/моющими средствами, которая эффективна против вируса гепатита С и ВИЧ, но не инактивирует такие необолочечные вирусы, как вирус гепатита А.

Некоторые вирусы (как, например, человеческий парвовирус В19) относительно устойчивы к обоим этим процессам, при этом ни один из ныне существующих методов не способен инактивировать прионы. Для удаления таких вирусов малого размера, как парвовирусы, можно использовать нано-(ультра-) фильтрацию.

При выборе препарата основное внимание следует обращать на качество плазмы и возможность тестирования. Препарат, произведённый по технологии, в которую включены два процесса по снижению активности вирусов, не должен автоматически считаться лучше того, который был подвергнут всего лишь одному специальному процессу по снижению вирусной активности. Если используется только один процесс, то желательно, чтобы этот процесс инактивировал вирусы как с липидной оболочкой, так и без неё.

Плазменные/рекомбинантные продукты

ВФГ не отдаёт предпочтения рекомбинантным продуктам перед концентратами на основе плазмы, и окончательный выбор между этими классами препаратов делается в соответствии с местными критериями.

Криопреципитат

- Криопреципитат подготавливается путём медленного оттаивания свежзамороженной плазмы (СЗП) при 4°С в течение 10-24 часов.
- Когда криопреципитат появляется в виде нерастворимого осадка и отделяется методом центрифугирования, он содержит значительное количество FVIII (около 5 МЕ/мл), фактора Виллебранда (vWF), фибриногена и FXIII (но не FIX или XI). Получающийся супернатант называется крио-обеднённой плазмой и содержит другие факторы свёртываемости крови, такие как факторы VII, IX, X и XI.

К криопреципитату предъявляется несколько требований:

- Содержимое фактора свёртываемости крови в разных упаковках неодинаково и обычно не контролируется.
- Для криопреципитата не применяются процессы инактивации вирусов (такие как обработка теплом или растворяющими/моющими средствами), что неизбежно приводит к возникновению

риска передачи болезнетворных вирусов, причём при неоднократном употреблении это может иметь нежелательные последствия. Поэтому применение этого препарата при лечении врождённых нарушений свёртываемости крови можно оправдать только в тех случаях, когда концентраты фактора свёртываемости крови недоступны.

ВФГ отдаёт предпочтение использованию концентратов факторов свёртываемости крови перед криопреципитатами. Однако ВФГ признаёт, что в реальной жизни криопреципитат от одного донора по-прежнему широко используется в тех странах мира, где он является единственным доступным методом лечения.

По крайней мере, можно предпринять некоторые меры для сведения к минимуму риска передачи болезнетворных вирусов. К ним относятся:

- Карантинизация плазмы до тех пор, пока донор не будет обследован на предмет антител ВИЧ, гепатита С и HBsAg – хотя такую практику трудно внедрить в странах с небольшим числом постоянных доноров;
- Тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ и вирусы гепатита В и(или) С – эта технология потенциально имеет намного большее значение для производства криопреципитата, чем для производства концентратов, поскольку последние так или иначе подвергаются технологиям инактивации вирусов; а также
- Политика контроля качества, включая контроль содержания FVIII.

Свежезамороженная плазма и крио-обеднённая плазма

Многое из того, что было сказано о криопреципитате, применимо и к использованию свежезамороженной плазмы (СЗП), которая является источником всех факторов свёртываемости крови, а также к использованию крио-обеднённой плазмы.

- Поскольку СЗП и крио-обеднённая плазма содержат фактор IX, они по-прежнему используются при лечении гемофилии В в тех странах, которые не могут позволить себе концентраты FIX на основе плазмы.
- СЗП может также использоваться для лечения кровотечений у пациентов с некоторыми более редкими врождёнными нарушениями свёртываемости крови в тех ситуациях, когда конкретные концентраты недоступны (например, фактор V).
- СЗП и крио-обеднённая плазма могут применяться и при лечении пациентов с лёгкой формой дефицита фактора XI (FXI), когда конкретный концентрат недоступен или когда его использование противопоказано в силу потенциальной опасности тромбообразования.
- К упаковкам СЗП можно применять некоторые формы вирусцидной обработки (включая обработку растворяющими/моющими средствами), при этом рекомендуется использование обработанных упаковок. Однако вирусцидная обработка может некоторым образом повлиять на факторы свёртываемости крови. Доказано, что промышленное производство плазмы, обработанной сольвент-детергентными средствами, снижает долю самых крупных мультимеров vWF.

ВФГ поддерживает предпочтительное использование концентратов факторов свёртываемости крови перед СЗП или крио-обеднённой плазмой. Однако ВФГ признаёт, что в реальной жизни СЗП и крио-обеднённая плазма по-прежнему широко используются в тех странах мира, где они являются единственными доступными средствами лечения.

Другие фармакологические средства

В дополнение к традиционным концентратам фактора свёртываемости крови существуют и другие средства, которые во многих случаях могут быть очень полезными. К ним относятся:

- Десмопрессин;
- Транексамовая кислота; а также
- Эпсилон-аминокапроновая кислота.

Десмопрессин (DDAVP)

Десмопрессин (1-деамино-8-D-аргининовый вазопрессин, также известный как DDAVP) представляет собой синтетический аналог антидиуретического гормона (АДГ). Назначение данного препарата повышает уровни плазмы FVIII и vWF. Необходимо иметь в виду следующее:

- Чаще всего она назначается для внутривенной инфузии, однако её можно вводить и способом подкожной инъекции.
- Одна внутривенная инфузия дозы 0,3 микрограмм/кг веса тела может повысить уровень FVIII в три-шесть раз.
- Максимальный эффект достигается приблизительно через 90 минут после завершения инфузии.
- Частое повторное применение DDAVP может через 1-2 дня привести к снижению эффекта (тахифилаксии), поэтому могут потребоваться концентраты фактора в случаях, когда будут нужны более высокие уровни фактора в течение длительного времени.
- До начала терапевтического использования желательнее проверить реакцию пациента, поскольку реакции отдельных людей могут сильно отличаться.
- Препарат неэффективен для пациентов с тяжёлой формой гемофилии А.
- Десмопрессин не влияет на уровни FIX и не представляет собой ценности для лечения гемофилии В.
- Решение о применении DDAVP должно быть основано как на исходной концентрации FVIII, так и на характере процедуры. Например, вряд ли возможно проводить гастроэктомию у пациента с базовым уровнем FVIII 10% или менее. Ожидаемый постинфузионный уровень 30-40% будет недостаточным для обеспечения гемостаза, а реакция на последующие дозы будет ещё более слабой. С другой стороны, тому же самому пациенту после инфузии можно удалять зуб.
- Десмопрессин особенно полезен при регулировании кровотечений у женщин-носителей гена гемофилии.
- Очевидные преимущества DDAVP перед препаратами из плазмы заключаются в его намного более низкой стоимости и отсутствии какого бы то ни было риска переноса вирусных инфекций.
- Многие центры делают пробные инфузии десмопрессина соответствующим пациентам, чтобы оценить его потенциальную ценность для возможного использования в будущем.

Применение:

- DDAVP обычно растворяют не менее, чем в 50-100 мл физиологического раствора и вводят медленной внутривенной инфузией в течение 20-30 минут.
- Быстрая инфузия может привести к тахикардии, гиперемии, тремору и дискомфорту в желудочно-кишечном тракте. .

- Благоудержание и гипонатриемия обычно не представляют проблемы у взрослых пациентов, хотя сопутствующее использование диуретической терапии может усилить такой риск. Однако дети в возрасте до двух лет и женщины сразу после родов могут подвергаться особенно высокому риску гипонатриемии, которая может вызвать пароксизм.
- Существует общее мнение, что DDAVP нельзя давать детям в возрасте до двух лет.
- Производители не рекомендуют использовать DDAVP при беременности, хотя в настоящее время накапливается практический, хотя и неопубликованный, опыт, свидетельствующий о безопасности его применения при беременности.
- Некоторые истории болезни свидетельствуют о случаях тромбоза (включая инфаркт миокарда) после инфузии DDAVP. Поэтому его следует применять осторожно в отношении пожилых пациентов и других лиц, имеющих симптомы артериальных заболеваний.
- DDAVP может также быть полезным при лечении кровотечений и сокращении продолжительности кровотечений, связанных с приобретёнными нарушениями гемостаза, включая хроническую почечную недостаточность и болезни печени, а также некоторые нарушения, связанные с тромбоцитами.
- Недавно появился концентрированный назальный аэрозоль, у которого впрыск дозы 300 микрограмм взрослому пациенту эквивалентен введению стандартной внутривенной дозы 0,3 микрограмм/кг. Рекомендуется применять дозу 300 микрограмм для пациентов с весом тела свыше 50 кг и 150 микрограмм – для пациентов с весом до 50 кг. Данный препарат не следует путать с более жидким препаратом десмопрессина, который тоже подаётся через назальный аэрозоль, но используется для лечения несахарного диабета и бесполезен для регулирования гемостатических нарушений.
- Вероятно, назальный аэрозоль докажет свою особую пригодность при домашнем лечении относительно лёгких проблем, связанных с кровотечениями.

Транексамовая кислота

Транексамовая кислота представляет собой антифибринолитическое средство, которое эффективно подавляет активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Она обеспечивает стабильность сгустков и эффективна при проведении дополнительных лечебных мероприятий при гемофилии и некоторых других нарушениях свёртываемости крови. Кроме того, транексамовая кислота эффективна при дефиците FXI, когда её использование для защиты при стоматологических, гинекологических или урологических операциях на пациентах с дефицитом FXI может устранить необходимость в замещающей терапии с помощью концентратов или плазмы.

Проведённые несколько десятилетий назад испытания показали, что регулярное применение одной только транексамовой кислоты неэффективно для предотвращения гемартроза при гемофилии. Однако она определённо полезна для лечения кровотечений из поверхности слизистой оболочки (например, кровотечений изо рта, носа или при меноррагии) при гемофилии и имеет особенную ценность для стоматологической хирургии.

Применение:

- Транексамовую кислоту обычно дают взрослым пациентам в форме таблеток типичными дозами по 3 или 4 грамма (разделёнными дозами) ежедневно. В целом она переносится очень хорошо.
- В качестве побочного эффекта иногда может иметь место желудочно-кишечное расстройство (тошнота, рвота и диарея), однако такие симптомы обычно исчезают при уменьшении дозировки. Средство можно также вводить посредством внутримышечной инъекции, но инфузия должна производиться медленно, поскольку быстрая инфузия может привести к головокружению и гипотензии.

- Для педиатрического использования также имеется смесь в виде сиропа: сироп содержит 500 мг транексамовой кислоты на каждые 5 мл, при этом обычная доза для детей составляет 25 мг/кг до трёх раз в день. При отсутствии сиропа можно растолочь 500 мг таблетку и растворить её в чистой воде для местного регулирования кровотечений из повреждённой слизистой оболочки.
- Данное средство может быть особенно эффективным при регулировании кровотечений из ротовой полости, связанных с прорезыванием зубов.
- При почечной недостаточности почки отвергают данное средство, и дозировку следует уменьшить во избежание накопления токсичных веществ.
- Использование транексамовой кислоты противопоказано для лечения гематурии при тяжёлой форме гемофилии, поскольку она может вызвать запор толстой кишки и даже воспрепятствовать оттоку из почечной лоханки.
- Подобным образом, данное средство противопоказано при подготовке к торакальной хирургической операции, поскольку оно может привести к развитию постоянных гематом.
- Транексамовая кислота может даваться пациентам отдельно или вместе со стандартными дозами концентратов фактора свёртываемости крови. Необходимо иметь в виду следующее:
 - Её не следует давать пациентам с ингибирующими антителами, которые проходят терапию активированными концентратами фактора протромбинового комплекса (аКПК) (например, FEIBA[®] или Autoplex[®]), поскольку это может увеличить риск возникновения тромбоза.
 - Если применение обоих средств считается необходимым, то рекомендуется выдержать, по меньшей мере, 4-6-часовую паузу между последним приёмом аКПК и применением транексамовой кислоты.
 - Напротив, транексамовая кислота может хорошо сочетаться с рекомбинантным фактором VIIa для усиления гемостаза.

Аминокапроновая кислота

Эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАК) представляет собой лекарственное средство, сходное с транексамовой кислотой, однако в настоящее время она меньше используется по причине более короткого периода полувыведения из плазмы, меньшей эффективности и более высокой токсичности.

Применение:

- ЭАК обычно предназначается для взрослых пациентов в следующей дозировке: 5 г, после которых незамедлительно дают 1 г каждые 8 часов или до остановки кровотечения. Она производится в виде таблеток или инъекций. Существует также форма сиропа 250 мг/мл, педиатрическая доза которого обычно составляет 50-100 мг/кг (максимум 5 г) PO или VI каждые 6-8 часов.
- В связи с терапией, использующей аминокапроновую кислоту (но не транексамовую кислоту), изредка упоминают такую побочную реакцию, как миопатия, которая обычно наступает после применения больших доз в течение нескольких недель.
- Зачастую миопатия болезненна и связана с повышенными уровнями креатинкиназы и даже миоглобинурии.
- Полного результата можно ожидать после прекращения использования данного лекарственного средства .

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

Основные принципы Лечения

- При кровоизлияниях необходимо как можно быстрее прибегать к заместительной терапии, предпочтительно в течение двух часов после появления симптомов. Не ждите физических симптомов.
 - Пациенты, даже если это маленькие дети, обычно могут сказать, когда начинается кровоизлияние в сустав. Лечение на этой ранней стадии часто будет останавливать кровотечение прежде, чем наступит повреждение ткани. Кроме того, потребуется меньшее количество концентрата фактора, и пациент выздоровеет быстрее.
 - “Если сомневаетесь, переливайтесь.” Если человек с гемофилией получил травму или подозревает у себя наличие кровоизлияния, необходимо использовать заместительную факторную терапию, как можно скорее.
- Вены надо беречь. Для человека с гемофилией они – линии жизни!
 - рекомендуются иглы бабочки 23-го или 25-го размера.
 - *Никогда* не делайте уколов в вену, кроме необходимых случаев, поскольку это разрушает ее.
 - После укола в вену, прижмите место укола одним или двумя пальцами в течение 3–5 минут.
- Избегайте всех продуктов, вызывающих дисфункцию тромбоцитов, особенно тех, которые содержат аспирин. Используйте нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с осторожностью. Парацетамол/ацетаминофен, с наркотическими аналогами или без, обычно эффективны для болеутоления.
- Избегайте внутримышечных инъекций.
- Используйте домашнюю терапию с концентратами фактора свертывания крови. Обычно домашнюю терапию начинают, когда ребенку - два - три года.
- Связь между пациентом, его врачом, центром лечения гемофилии, и другими больными очень важна для оптимального лечения.

Лечение Гемофилии А (Дефицит восьмого фактора)

Концентраты восьмого фактора (FVIII)

Поступающий на рынок, лиофилизированный FVIII доступен под множеством зарегистрированных торговых марок. Все продукты, полученные из плазмы крови, прошли вирусную инактивацию. Смотрите инструкцию по применению препарата.

Дозировка

- Пузырьки с концентратом фактора доступны в дозировках приблизительно от 250 до 2000 единиц в каждом.

- Каждая единица FVIII на килограмм массы тела, введенная внутривенно, поднимает уровень восьмого фактора в крови приблизительно на 2 %. Период действия препарата составляет приблизительно 8-12 часов. Проверьте расчетную дозу, измеряя уровень фактора у пациента.
- Вычислите дозировку, умножая вес пациента в килограммах на желаемый уровень фактора, помноженный на 0.5. Это укажет количество требуемых единиц фактора.
Пример: (50 кг x 40 (желательный уровень %) x 0.5 = 1 000 единиц FVIII). Обратитесь к Таблице 1 на странице 45 для определения уровня фактора и продолжительности заместительной терапии в зависимости от типа кровотечения.
- *Вводите FVIII в вену медленно, так чтобы не превышать 3 мл в минуту для взрослых и 100 единиц в минуту для детей.*
- Лучше всего использовать весь пузырек с растворенным FVIII, хотя, как доказано, многие лекарства долгое время сохраняют стабильность после растворения.
- Продолжительное вливание поможет избежать пиков и падений и, как полагают многие, более безопасно и рентабельно. Оно значительно уменьшает общий объем концентрата фактора, используемого для остановки кровотечения или во время профилактики после хирургического вмешательства. Дозировка установлена на основе частых анализов фактора и вычислении уровня очистки. Так как концентраты восьмого фактора высокой степени очистки во внутривенных растворах устойчивы к распаду, по крайней мере, в течение 24-48 часов при комнатной температуре, с потерей менее чем 10% эффективности, возможно непрерывное вливание на протяжении такого периода времени. Концентраты могут быть подготовлены фармацевтом или банком крови и применяться в стерильных условиях, без риска протеолитической инактивации, деградации, или бактериального заражения.

Криопреципитат/свежезамороженная плазма

- Используйте криопреципитат только, если недоступны концентраты фактора. Лучше всего получать криопреципитат от неоднократно проверенных и вирус-отрицательных доноров.
- Содержание FVIII в пакете криопреципитата - 60-100 единиц (в среднем - 80 единиц) на 30-40 мл.
- Также может использоваться свежезамороженная плазма в случае, если недоступны концентраты фактора. Рекомендуется, подвергнуть ее противовирусному воздействию.
- Один мл свежезамороженной плазмы содержит 1 единицу активности фактора.

Десмопрессин (DDAVP)

- DDAVP полезен для лечения людей с легкой формой гемофилии, у которых уровень восьмого фактора составляет 5 % или более, и тех, кто показал чувствительность к данному способу лечения при предварительных анализах.

Лечение Гемофилии В (Дефицит девятого фактора)

Концентраты девятого фактора(FIX)

- Поступающий на рынок, лиофилизированный FIX доступен под множеством зарегистрированных торговых марок. Все продукты, полученные из плазмы крови, прошли вирусную инактивацию. Концентраты FIX делятся два класса:
 - Чистые продукты свертывания FIX, и
 - Концентраты протромбинового комплекса (КПК). Смотрите инструкцию по применению препарата.

- Очищенный FIX, в значительной степени гарантирует защиту от развития у пациентов тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которые могут вызываться большими дозами КПК промежуточной чистоты.
- Когда только возможно, использование чистых концентратов FIX предпочтительно и даже особенно желательно в следующих случаях:
 - Хирургическое вмешательство;
 - Болезнь печени;
 - Длительная терапия в больших дозах;
 - Предыдущий тромбоз или известная тромбическая тенденция;
 - Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС);
 - Сопутствующее использование препаратов, имеющих тромбообразующий потенциал, включая антифибринолитические средства.

Дозировка

- Пузырьки с концентратом FIX, доступны в примерных дозах от 300 до 1200 единиц в каждом.
- Каждая единица FIX на килограмм массы тела, введенная внутривенно, поднимает уровень девятого фактора в крови приблизительно на 1 %. Период полураспада составляет приблизительно 18-24 часа. Проверьте расчетные дозы, измеряя уровень фактора пациента.
- Рекомбинантный FIX (rFIX; BeneFIX®, Wyeth), имеет более низкую восстановительную способность, и каждая единица FIX на килограмм массы тела, введенная внутривенно, поднимает уровень девятого фактора в крови приблизительно на 0,8 % у взрослых и на 0,7 % у детей моложе 15 лет. Причина для более низкого восстановления rFIX не понятна до конца.
- Чтобы вычислить дозировку, умножьте вес пациента в килограммах на желательный уровень фактора. Это укажет количество необходимых единиц фактора.
Пример: 50 кг x 40 (желательный уровень %) = 2000 единиц плазматического FIX. Для rFIX дозировка будет равна $2000 \div 0.8$ (или 2000×1.25) = 2500 единиц для взрослых, и $2000 \div 0.7$ (или 2000×1.43) = 2860 единиц для детей. Обратитесь к Таблице 1 на странице 45 для определения уровня фактора и продолжительности заместительной терапии в зависимости от типа кровотечения.
- Вводите FIX в вену медленно, так чтобы не превышать 3 мл в минуту для взрослых и 100 единиц в минуту для детей. КПК и КАПК должны вводиться вдвое медленнее.
- Продолжительное вливание поможет избежать пиков и падений и, как полагают многие, более безопасно и рентабельно. Оно значительно уменьшает общий объем концентрата фактора, используемого для остановки кровотечения или во время профилактики после хирургического вмешательства. Дозировка установлена на основе частых анализов фактора и вычисления уровня очистки. Так как концентраты девятого фактора высокой степени очистки во внутривенных растворах устойчивы к распаду, по крайней мере, в течение 24-48 часов при комнатной температуре, с потерей менее чем 10% эффективности, возможно непрерывное вливание на протяжении такого периода времени. Концентраты могут быть подготовлены фармацевтом или банком крови и применяться в стерильных условиях, без риска протеолитической инактивации, деградации, или бактериального заражения.

Свежезамороженная плазма (СЗП)

- Для лечения пациентов с гемофилией В, должна использоваться только свежемороженая плазма, если концентраты FIX недоступны.
- Уровни FIX выше 25 %, труднодостижимы. Приемлемая начальная доза составляет 15-20 мл/кг. СЗП, прошедшая сольвент-детергентную обработку, доступна в некоторых странах.

Антифибринолитические средства

- Из-за повышенного риска тромбоза, антифибринолитические средства, и как первичная и как добавочная терапия, не рекомендуются для лечения пациентов с дефицитом FIX, уже получившим большие дозы концентратов протромбинового комплекса. (См. Выбор препаратов, страница 45)

Лечение Отдельных Кровотечений

Кровоизлияния в сустав

- Дайте пациенту необходимую дозу концентрата фактора, затем осмотрите его. Рентген, как правило, не обязателен.
- Поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45) при первых симптомах или после травмы.
- Если симптомы сохраняются, может потребоваться повторное переливание. В этом случае введите ту же дозу через 12 часов (при гемофилии А) или через 24 часа (при гемофилии В).
- Сустав должен начать действовать как можно быстрее после того, как спадет боль.
- Дополнительные меры включают в себя местное приложение льда, временный отдых и придание суставу приподнятого положения.
- Необходима дополнительная оценка ситуации, если симптомы у пациента сохраняются более трех дней. Причинами могут быть: наличие ингибиторов, септический артрит или перелом.
- Контролируйте боль адекватными анальгетиками.

Мышечные кровоизлияния

- Дайте пациенту необходимую дозу концентрата фактора, затем осмотрите его.
- Поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45) при первых симптомах или после травмы.
- Повторные переливания часто требуются в течение 2–3 дней. Следите за невровакулярными аномалиями у пациента.

Кровоизлияния в подвздошную область

- У этого типа мышечного кровоизлияния уникальное проявление. Симптомы могут включать боли в нижней части брюшной полости, в паху, и/или в нижней части спины, боль вызывает распрямление, но не вращение тазобедренного сустава. Может возникнуть парестезия в средней части бедра или другие признаки сжатия бедренного нерва. Симптомы могут быть похожими на острый аппендицит.
- Немедленно поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45). Поддерживайте уровень (см. Таблица 1) в течение 48–96 часов по состоянию больного.
- Госпитализируйте пациента для наблюдения и контроля болевых ощущений.
- В случае каких-либо сомнений подтвердите диагноз наглядным исследованием (ультраэхография, компьютерная томография (КТ)).
- Гидрокортизон (100 мг внутривенно) может уменьшить отек мышцы и давление на бедренный нерв.
- Ограничьте активность пациента до исчезновения боли. Физиотерапия - ключ к восстановлению полной активности.

Кровоизлияния в центральную нервную систему/травма головы

- Это - тяжелое медицинское состояние. Начинать лечение больного до осмотра. Все посттравматические черепно-мозговые травмы, подтвержденные или подозреваемые, как и серьезные головные боли должны рассматриваться как внутричерепные кровоизлияния. Не ждите последующих симптомов, лабораторной или рентгенологической оценки. Немедленно поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45), когда происходит значительная травма или встречаются подобные симптомы. Дальнейшие дозы будут зависеть от результатов осмотра. Поддерживайте уровень фактора (см. Таблица 1), пока этиология не определена. Если кровотечение подтверждено, поддерживайте адекватный уровень фактора в течение 2–3 недель.
- Требуется непосредственная медицинская оценка и госпитализация. Должны быть выполнены исследования с помощью КТ или ЯМР.
- Тяжелая головная боль может быть признаком менингита пациентов с ослабленным иммунитетом.

Горло и кровоизлияния в шею

- Это - тяжелое медицинское состояние. Лечите сначала перед оценкой. Немедленно поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45), в случае значительной травмы или появляются подобные симптомы. Поддерживайте уровни фактора (см. Таблица 1) до исчезновения симптомов.
- Необходимы госпитализация и осмотр у специалиста.
- Чтобы остановить кровотечение у больных с тяжелым тонзиллитом, может понадобиться лечение фактором, в дополнение к лечению с антибиотиками.

Острые желудочно-кишечные (гастроинтестинальные) кровотечения

- Дайте пациенту адекватную дозу концентрата фактора, затем оцените ситуацию. Немедленно поднимите уровень фактора пациента (см. Таблица 1, страница 45). Поддерживайте уровень фактора (см. Таблица 1), пока этиология не определена.
- При симптомах гастроинтестинального кровотечения и/или острого живота требуются медицинский осмотр и возможно госпитализации.
- При необходимости лечите анемию или шок.
- При необходимости лечите причину кровотечения.
- EACA или tranexamic кислота могут использоваться как вспомогательная терапия для пациентов с дефицитом FVIII и тех с дефицитом FIX, кто не лечится с концентратами комплекса протромбина.

Острые кровотечения в брюшной полости

- Острое брюшное кровотечение может быть принято за многие инфекционные заболевания, и поэтому могут понадобиться соответствующие рентгенологические исследования. Исключите возможность кровоизлияния в подвздошную область.
- Немедленно поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45). Поддерживайте уровень фактора (см. Таблица 1), пока этиология не определена, затем лечите соответственно, советуясь со специалистом.

Глазные травмы или кровоизлияния

- Дайте пациенту необходимую дозу концентрата фактора, затем осмотрите его. *Немедленно* поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45). Поддерживайте уровень фактора, как указано.
- Как можно скорее пациент должен осмотреть офтальмолог.

Почечное кровотечение

- Не используйте антифибринолитические средства.
- Лечите безболезненную гематурию с полным постельным режимом и энергичной гидратацией (3 литра/м², площадь поверхности тела) в течение 48 часов.
- Поднимите уровень фактора у пациента (см. Таблица 1, страница 45), если есть боль или постоянная макрогематурия.
- Необходим осмотр у уролога, если есть гематурия (макро или микро) или повторные кровотечения.

Кровотечения в ротовой полости

- Избегайте систематического использования антифибринолитических средств для лечения пациентов с дефицитом FIX, тех, кто употребляет большие дозы концентратов протромбинового комплекса.
- Кровотечение у больных с дефицитом FVIII можно остановить, используя EACA или одну только tranexamic кислоту, или при помощи фактора и/или EACA или tranexamic кислоты, если кровотечение носит длительный серьезный характер или его сложно остановить. EACA или tranexamic кислота могут использоваться в виде жидкости для полоскания рта.
- Скажите пациенту, что не стоит глотать кровь.
- Осмотрите пациента и лечите от анемии, как указано.
- Применение на слизистой таких средств, как тромбин/герметик фибрина может дать положительный эффект. Лед в форме “фруктовых мороженных” (замороженная ароматизированная вода) также может быть эффективным. Рекомендуются мягкие продукты.
- Возможно необходима консультация с дантистом/отоларингологом.

Носовые кровотечения

- Образование тромба часто проходит адекватно, поэтому нет необходимости прибегать к заместительной терапии фактора, если кровотечение не является тяжелым или рецидивным.
- Положите голову пациента вперед, чтобы он не глотал кровь, и попросите его мягко выдыхать мелкие сгустки. Следует приложить к ноздрям марлю, пропитанную водой со льдом, по крайней мере, на 20 минут.
- Антигистамины и препараты противозастойного действия полезны для остановки кровотечений, связанных с аллергиями, инфекциями верхних дыхательных путей или сезонными изменениями.
- Если кровотечение носит длительный или частый характер, следите за появлением анемии и лечите ее соответственно.
- Проконсультируйтесь с отоларингологом, если кровотечение является постоянным или рецидивным. Для остановки кровотечения может понадобиться задний или передний тампон.
- Полезны EACA или tranexamic кислота.

- Носовые кровотечения часто могут предотвращаться за счет повышения влажности среды, с помощью геля (например, вазелина или капель/геля солевого раствора), наносимого на слизистую носа, чтобы сохранить влажность. Распыление солевого раствора в нос также может иметь место.

Кровоизлияния в мягкие ткани

- Для большинства поверхностных кровоизлияний в мягкие ткани заместительная терапия не требуется. Может быть полезным применение тугих повязок и льда.
- Осмотрите пациента для оценки серьезности кровотечения и его возможного мышечного или нейроваскулярного воздействия. Исключите возможную травму мест, где расположены жизненно важные органы, такие как голова или брюшная полость. Открытая разделенная гематома, например, в заборюшинном отделе, мошонке, ягодицах, или бедре, может привести к обширной потере крови. В подобной ситуации немедленно применяйте фактор.

Раны и ссадины

- Для лечения неглубоких ран, необходимо очистить рану, туго перебинтовать и наложить стерильный пластырь.
- Очистка и перевязка для ссадин.
- Для лечения глубоких ран надо повысить уровень фактора в крови пациента (см. Таблица 1, страница 45), а затем наложить шов. Удаление шва иногда требует другого переливания фактора.

Побочные проблемы

Лечение зубов

- В принципе, обычные осмотры и чистка зубов могут производиться без переливаний фактора. Позаботьтесь о надежном прикрытии (то есть доступу к концентратам фактора, DDAVP, или антифибринолитической терапии) до и возможно после лечения зубов для пациентов, которые нуждаются в глубокой очистке зубов, имеют густой налет и/или отложения зубного камня, там, где лечение может вызвать усиливающееся кровотечение. Если предстоит местная анестезия, фактор, должен вводиться *всегда* до начала лечения. Только если местная анестезия будет использована для лечения некоторых больных со средней и легкой формами гемофилии, введение фактора, возможно, не является необходимым.
- DDAVP может использоваться для достижения гемостаза у людей со средней и легкой формами гемофилии. (См. раздел 4: Выбор концентратов фактора свертывания крови и других препаратов).
- Для постановки челюстного блока поднимите уровень фактора до 50 % для гемофилии А и до 40 % для гемофилии В. У людей с гемофилией не противопоказаний к местной анестезии. В дополнение к местной анестезии можно применять перекись азота и/или внутривенное обезболивание.
- Чтобы вырвать зуб, удостоверьтесь, что пациент предварительно получит дозу концентрата фактора, которая поднимает уровень фактора к крови до необходимого предела (см. Таблица 1, страница 45). ЕАСА или tranexamic кислота могут приниматься до переливания фактора. Доза ЕАСА, которую следует принять вечером на кануне или утром перед процедурой, составляет 50-100 мг/кг каждые 4-6 часов в течение 5–10 дней (максимально 24 грамма в сутки). Доза для tranexamic кислоты составляет 25-50 мг/кг перорально каждые 6-8 часов в течение 10 дней. Жидкий раствор этих препаратов может использоваться как жидкость для полоскания рта.

- При обширных процедурах – которые требуют наложения швов или многократных экстракций зубов – может понадобиться госпитализации для надлежащего зубного/медицинского ухода.
- Кровотечение может возникнуть при выпадении молочных зубов. Зажим и лед могут рассматриваться как первая попытка остановить кровотечение. Если это не дает эффекта, могут использоваться антифибринолитические препараты (см. выше). В редких случаях, вероятно, придется применять фактор. Пациентам с историей длительных кровотечений, вероятно, придется рвать зуб с адекватным прикрытием фактором.

Хирургия

- Пациент, которому необходимо хирургическое вмешательство, лучше всего обратиться в центр лечения гемофилии. Специалисты центра должны быть способны к определению уровня ингибитора и фактора.
- Как только дефект коагуляции исправлен переливанием фактора, можно приступать к операционным и инвазивным процедурам. Консультация с гематологом, который знаком с хирургией в гемофилии, обязательна.
- Отметьте индивидуальную реакцию пациента на концентрат фактора до хирургии. Исключите ингибитор, если пациент не отвечает адекватно. (См. раздел об ингибиторах фактора, страница 10).
- Непосредственно перед операцией, содержание фактора в крови должно быть поднято до необходимого уровня, требуемого для гемостаза (см. Таблица 1, страница 45).
- Уровень фактора должен поддерживаться в течение 5–7 дней до заживления раны, после легкого вмешательства и в течение 10–14 дней после сложного (см. Таблица 1, страница 45). После некоторых ортопедических процедур уровень фактора, возможно, должен быть поддержан в течение более длинного промежутка времени.

Незначительные инвазивные процедуры

- Введите концентраты фактора перед инвазивными диагностическими процедурами. Они включают в себя поясничную пункцию, определение содержания газа в артериальной крови, щеточную бронхоскопию или биопсию, желудочно-кишечную эндоскопию с биопсией.

Аллергические реакции на продукты заместительной терапии (концентрат фактора)

- Используйте фильтры, входящие в комплект упаковок фактора, чтобы избежать возможности реакции.
- Чтобы предотвратить или уменьшить симптомы, используйте антигистамины.
- Изменение типа концентрата фактора свертывания крови иногда уменьшает симптомы.

УРОВЕНЬ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ФАКТОРА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В таблицах 1А и 1В указаны общепринятые рекомендуемые уровни плазматического фактора и продолжительность замещения, которые отражают различные методы, используемые в странах с почти неограниченными ресурсами (1А) и странах с ограниченным обеспечением лекарственных средств (1В).

ТАБЛИЦА 1А Рекомендуемый уровень плазматического фактора и продолжительность лечения при почти неограниченных ресурсах

Тип Кровотечения	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Необходимый уровень	Продолжительность (дни)	Необходимый уровень	Продолжительность (дни)
Сустав	40 % – 60 %	1-2, при неадекватной реакции может быть дольше	40 % – 60 %	1-2, при неадекватной реакции может быть дольше
Мышцы (кроме подвздошно-поясничной)	40 % – 60 %	2-3, при неадекватной реакции иногда дольше	40 % – 60 %	2-3, при неадекватной реакции иногда дольше
Подвздошно-поясничная мышца • Исходный • Поддержание	80 % – 100 % 30 % – 60 %	1-2 3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии	60 % – 80 % 30 % – 60 %	1-2 3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии
Центральная нервная система/голова • Исходный • Поддержание	80 % – 100 % 50 %	1 – 7 8 – 21	60 % – 80 % 30 %	1 – 7 8 – 21
Горло и шея • Исходный • Поддержание	80 % – 100 % 50 %	1 – 7 8 – 14	60 % – 80 % 30 %	1 – 7 8 – 14
Желудочно-кишечное • Исходный • Поддержание	80 % – 100 % 50 %	1 – 6 7 – 14	60 % – 80 % 30 %	1 – 6 7 – 14
Почечное	50 %	3 – 5	40 %	3 – 5
Рваная рана	50 %	5 – 7	40 %	5 – 7
Хирургическое вмешательство (серьезное) • предоперационное • послеоперационное	80 % – 100 % 60 % – 80 % 40 % – 60 % 30 % – 50 %	1 – 3 4 – 6 7 – 14	60 % – 80 % 40 % – 60 % 30 % – 50 % 20 % – 40 %	1 – 3 4 – 6 7 – 14

ТАБЛИЦА 1В Рекомендуемый уровень плазматического фактора и продолжительность лечения при значительном ограничении ресурсов

Тип Кровотечения	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Необходимый уровень	Продолжительность (дни)	Необходимый уровень	Продолжительность (дни)
Сустав	10 % – 20 %	1-2, при неадекватной реакции может быть дольше	10 % – 20 %	1-2, при неадекватной реакции может быть дольше
Мышцы (кроме подвздошно-поясничной)	10 % – 20 %	2-3, при неадекватной реакции иногда дольше	10 % – 20 %	2-3, при неадекватной реакции иногда дольше
Подвздошно-поясничная мышца				
• Исходный	20 % – 40 %	1-2	15 % – 30 %	1-2
• Поддержание	10 % – 20 %	3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии	10 % – 20 %	3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии
Центральная нервная система/голова				
• Исходный	50 % – 80 %	1-3	50%-80%	1-3
• Поддержание	30 % – 50 % 20 % – 40 %	4-7 8-14 (или 21, если указано)	30%-50% 20%-40%	4-7 8-14 (или 21, если указано)
Горло и шея				
• Исходный	30 % – 50 %	1 – 3	30 % – 50 %	1 – 3
• Поддержание	10 % – 20 %	4 – 7	10 % – 20 %	4 – 7
Желудочно-кишечное				
• Исходный	30 % – 50 %	1 – 3	30 % – 50 %	1 – 3
• Поддержание	10 % – 20 %	4 – 7	10 % – 20 %	4 – 7
Почечное	20 % – 40 %	3 – 5	15 % – 30 %	3 – 5
Рваная рана	20 % – 40 %	5 – 7	15 % – 30 %	5 – 7
Хирургическое вмешательство (серьезное)				
• предоперационное	60 % – 80 %		50 % – 70 %	
• послеоперационное	30 % – 40 % 20 % – 30 % 10 % – 20 %	1 – 3 4 – 6 7 – 14	30 % – 40 % 20 % – 30 % 10 % – 20 %	1 – 3 4 – 6 7 – 14

БИБЛИОГРАФИЯ

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Edition 2, Update 2. 1999.

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. Edition 2, Update 2. 1999.

Farrugia, A. *Guide for the assessment of clotting factor concentrates for the treatment of hemophilia*. World Federation of Hemophilia. 2003.

Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 2004.

Kitchen, S. and Angus McCraw. *Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: A laboratory manual*. World Federation of Hemophilia. 2000.

Karabus, C., ed. Treatment guidelines for hemophilia in South Africa. South African Hemophilia Foundation.

Kasper, C.K., and Meirione Costa e Silva. *Registry of clotting factor concentrates*. Fifth edition. World Federation of Hemophilia. 2004.

National Hemophilia Foundation. Standards and criteria for the care of persons with congenital bleeding disorders. 2002.

Santagostino, E., P.M. Mannucci, and A. Bianchi Bonomi. Guidelines for replacement therapy for hemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Hemophilia*. 2000. 6:1–10.

Srivastava, A., ed. *Guidelines for management of hemophilia in India*. Hemophilia Federation (India).





World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

E-mail: wfh@wfh.org

Web site: www.wfh.org