



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ

2-ое издание

Данное руководство первоначально было опубликовано издательством Блэквэл Паблишинг в электронном пособии Гемофилия от 6 июля 2012 года Дата выдачи: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Оно перепечатывается с их разрешения.

© Blackwell Publishing Ltd., 2012

ВФГ поощряет распространение этой публикации с образовательными целями некоммерческими организациями по борьбе с гемофилией. Для получения разрешения на перепечатку или перевод этой публикации просим связаться с отделом по внешним связям по данному адресу:

Данная публикация доступна на веб-странице Всемирной Федерации Гемофилии www.wfh.org .
Дополнительные копии можно также получить в ВФГ по адресу:

World Federation of Hemophilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Тел.: (514) 875-7944
Факс: (514) 875-8916
Адрес электронной почты: wfh@wfh.org
www.wfh.org

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ

2-ое издание

Подготовлено рабочей группой по подготовке руководства по лечению от имени Всемирной Федерации Гемофилии (ВФГ)

Доктор Алок Шривастава (Председатель)
Отделение гематологии, Христианский
Медицинский колледж, Веллур, штат Тамил Наду,
Индия

Доктор Андро К. Бруер
Отделение оральной хирургии, Королевская
больница
Глазго, Шотландия

Доктор Эвелин П. Маузер-Буншотен,
Клиника Ван Кревельда и Отделение гематологии,
Университетский медицинский Центр
Утрехт, провинция Утрехт, Голландия

Доктор Найджел С. Кей
Отделение медицины, Университет Северной
Каролины
Чапел Хилл, штат Северная Каролина, США

Доктор Стивен Китчен
Шеффилдский центр гемофилии и тромбоза,
Королевский госпиталь Галламшира,
Шеффилд, Великобритания

Доктор Адольфо Ллинас
Отделение ортопедии и травматологии,
Университетский госпиталь Фундасьон Санта
Фе. Фундасьон Косме и Дэмиан и Универсидад де
Лос-Андес и Универсидад дел Росарио,
Богота, Колумбия

Доктор Кристофер А. Лудлам
Центр комплексного лечения гемофилии и
тромбоза, Королевская больница
Эдинбург, Великобритания

Доктор Джонни Махлангу
Центр комплексного ухода за больными
гемофилией
Госпиталь Йоханнесбурга
и отделение молекулярной медицины и
гематологии
Факультет медико-санитарных дисциплин,
государственная лаборатория услуг
здравоохранения и университет Витватерстанд,
Йоханнесбург, Южная Африка

Кэти Мулдер
Клиника нарушений крови, Научный центр
здоровья
Виннипег, провинция Манитоба, Канада

Доктор Ман-Чиу Пун
Отделения медицины, педиатрии и онкологии,
Программа Южной Альберты по комплексному
лечению редких нарушений крови и
кровоизлияний, Университет Калгари, госпиталь
Футхиллс и региональный отдел здравоохранения
Калгари Калгари, провинция Альберта, Канада

Доктор Элисон Стрит
Отделение гематологии, госпиталь Альфред
Мельбурн, штат Виктория, Австралия

Благодарность

Поиском литературы и классификацией доказательности занималось профессиональное агентство. Кроме того, принимая во внимание, что многие рекомендации основываются на мнениях экспертов, проект этого руководства был распространён среди многих других специалистов, занимающихся лечением гемофилии за пределами рабочей группы. Авторы выражают благодарность всем тем, кто предоставил свои подробные комментарии. Наконец, нам хотелось бы выразить своё признание работникам ВФГ Дженнифер Лалибертэ, а также Элизабет Майлс, за исключительный вклад в завершение этой работы. ВФГ благодарит д-ра Владимира Змачинского за проверку этого перевода.

Заявление об отказе от ответственности

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 отдельных людей. Режимы дозировки и другие режимы лечения постоянно пересматриваются при этом выявляются новые побочные эффекты. Цель этого руководства – помочь в разработке основных стандартов лечения гемофилии. Однако, оно не заменяет рекомендаций врача и / или информации вкладыша, сопровождающего препарат. Любое лечение следует планировать в соответствии с индивидуальными нуждами больного и доступными ресурсами.

СОДЕРЖАНИЕ

Краткое изложение и введение	6	2. Вопросы особого значения при лечении	21	
1. Общий уход и лечение гемофилии	7	2.1 Носители	21	
1.1 Что такое гемофилия?.....	7	2.2 Генетическое тестирование /	консультации и пренатальная	
<i>Проявления кровотечений</i>	7	диагностика.....	22	
1.2 Принципы медицинского		2.3 Роды младенцев с известной или	подозреваемой гемофилией	22
обслуживания	8	2.4 Вакцинации	23	
1.3 Комплексное медицинское		2.5 Психологические вопросы	23	
обслуживание	9	2.6 Сексуальность	23	
<i>Бригада комплексного медицинского</i>		2.7 Стареющие больные с гемофилией.....	24	
<i>обслуживания</i>	10	<i>Остеопороз</i>	24	
<i>Функции программы комплексного</i>		<i>Ожирение</i>	24	
<i>медицинского обслуживания</i>	11	<i>Гипертония</i>	24	
1.4 Хорошее состояние здоровья и		<i>Сахарный диабет (СД)</i>	24	
физическая активность	11	<i>Гиперхолестеролемия</i>	25	
1.5 Дополнительные лечебные		<i>Сердечно-сосудистое заболевание</i>	25	
мероприятия	12	<i>Психосоциальное воздействие</i>	25	
1.6 Терапия профилактического		2.8 Болезнь фон виллебранда и редкие	нарушения крови	25
замещения фактора	12	Библиография	26	
<i>График вливаний и дозировка</i>	13	3. Лабораторная диагностика	29	
1.7 Терапия в домашних условиях	14	3.1 Знания и опыт в проведении	лабораторного тестирования	
1.8 Наблюдение за состоянием здоровья		коагуляции	29	
и его результаты	14	<i>Принципы диагностики</i>	29	
<i>Боль из-за входа в вену</i>	15	<i>Технические аспекты</i>	29	
<i>Боль от кровотечений в суставы или</i>		<i>Оборудование</i>	33	
<i>мышцы</i>	15	3.2 Использование правильного	оборудования и реактивов	33
1.9 обезболивание	15	3.3 Обеспечение качества	34	
1.10 Хирургическая операция и		<i>Реактивы</i>	34	
инвазивные процедуры	16			
<i>Боль после хирургической операции</i>	16			
<i>Боль из-за хронической</i>				
<i>гемофилической артропатии</i>	16			
1.11 лечение и уход за зубами.....	17			
Библиография	18			

Внутренний контроль качества (ВКК) ..	34	Синовит	55
Внешняя оценка качества (ВОК).....	34	Хроническая гемофилическая	
Библиография	35	артропатия.....	56
4. Гемостатические средства	37	Принципы физиотерапии /	
4.1 Концентраты фактора свёртывания	37	физической медицины при гемофилии....	57
Выбор продукта.....	37	Псевдоопухоли	58
Концентраты фактора FVIII.....	38	Переломы	58
Концентраты фактора FIX	39	Принципы ортопедической	
4.2 Другие продукты плазмы	40	хирургической операции при гемофилии..	59
Свежезамороженная плазма (СЗП)	40	6.2 Ингибиторы	59
Криопреципитат	41	Лечение кровоизлияний	60
Десмопрессин (DDAVP).....	41	Аллергические реакции у больных с	
4.3 Другие фармакологические средства.....	41	гемофилией В.....	61
Транексамовая кислота	42	Индукция иммунной толерантности ...	61
Эпсилон аминокaproновая кислота	43	Больные, переходящие на новые	
Библиография	44	концентраты.....	61
5. Лечение специфических кровотечений.....	47	6.3 Осложнения, возникающее из-	
5.1 Кровоизлияние в сустав (гемартроз).....	47	за инфекций, передающихся при	
Артроцентез	48	переливания крови, и других	
5.2 Мышечные кровоизлияния	49	инфекций	62
5.3 Кровотечение в центральной		Принципы лечения ВИЧ инфекции	
нервной системе / травмы головы.....	50	при гемофилии.....	62
Кровоизлияние в позвоночную-		Принципы лечения вируса гепатита	
поясничную область.....	50	С при гемофилии	62
5.4 Кровоизлияния в горло и шею	51	Принципы лечения вируса гепатита	
5.5 Острые кровоизлияния в		В при гемофилии	63
желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).....	51	Принципы лечения бактериальной	
5.6 Острые кровоизлияния в брюшную		инфекции при гемофилии.....	63
полость	51	Библиография	63
5.7 Глазные кровоизлияния	51	7. Уровень плазменного фактора и	
5.8 Почечное кровоизлияние.....	52	продолжительность лечения.....	69
5.9 Кровоизлияния в ротовую полость	52	7.1 Выбор протоколов терапии	
5.10 Носовые кровотечения.....	52	замещения фактора.....	69
5.11 Кровоизлияние в мягкие ткани.....	53	Библиография	73
5.12 Раны и ссадины	53	Приложение I	
Библиография	53	Окфордский центр доказательной	
6. Осложнения при гемофилии.....	55	медицины уровни доказательности 2011	
6.1 Осложнения костно-мышечной		года	74
системы.....	55		

Таблицы

Таблица 1-1: Отношение степени тяжести кровотечения к уровню фактора свёртывания крови.....	8
Таблица 1-2: Участки кровоизлияний при гемофилии	8
Таблица 1-3: Приблизительная частота встречаемости кровоизлияний в различных участках тела	8
Таблица 1-4: Определение профилактики	13
Таблица 1-5: Стратегии обезболивания у больных гемофилией	15
Таблица 1-6: Гемостаз для хирургической операции	17
Таблица 3-1: Интерпретация скрининговых тестов	31
Таблица 5-1: Реакция на лечение острого гемартроза	48
Таблица 7-1: Рекомендуемые пики уровней плазменного фактора и продолжительность применения (когда нет значительных ресурсных ограничений)	71
Таблица 7-2: Рекомендуемые пики уровней плазменного фактора и продолжительность применения (когда есть значительные ресурсные ограничения)	72
Рисунок 7-1: Стратегии по замещению фактора свёртывания в разном возрасте и его влияние на результаты	69

краткое изложение

Гемофилия – это редкое нарушение крови, которое трудно поддается диагностике и лечению. Это руководство по лечению, основанное на доказательствах, представляет собой практические рекомендации по диагностике и общему лечению гемофилии, а также лечению осложнений, включая осложнения в костно-мышечной системе, ингибиторам и инфекциям, которые передаются при переливании крови.

введение

Первое издание этого руководства, опубликованное Всемирной Федерацией Гемофилии (ВФГ) в 2005 году, послужило своей цели и стало полезным документом для тех, кто искал базовую информацию о всеобъемлющем лечении гемофилии. Необходимость в редакции первого издания возникла по нескольким причинам. Наиболее значительная из таких причин состояла в том, чтобы включить наилучшие существующие доказательства, на которых были основаны рекомендации. Существуют недавние высококачественные данные рандомизированных контролируемых испытаний, которые доказывают эффективность и превосходство терапии профилактического замещения фактора над эпизодическим лечением – хотя использование оптимальных доз и графиков проведения профилактики продолжают быть предметами дальнейших исследований. Кроме того, все больше осознаётся необходимость в лучшей оценке результатов лечения гемофилии утверждёнными и недавно разработанными для конкретных заболеваний клинометрическими инструментами. Пересмотренное издание обсуждает эти вопросы и включает в себя обновленное содержание всех разделов.

Данное руководство содержит несколько рекомендаций относительно клинического лечения больных гемофилией (практические рекомендации, **жирным шрифтом**). Все такие рекомендации подтверждаются наилучшими доказательствами в литературе, классифицированными Оксфордским Центром Доказательной медицины в 2011 году (см. Приложение I). Где возможно, в добавок ко всему сюда включён справочный материал по рекомендациям, не входящим в круг практических рекомендаций. Этот справочный материал классифицирован не был.

При разработке такого руководства часто поднимаются вопросы его универсального применения,

Составляя это руководство, Всемирная Федерация Гемофилии ставит своей целью помочь поставщикам медицинских услуг (лечащим врачам), которые пытаются приступить и / или поддержать программы по лечению гемофилии, способствовать гармонизации методов лечения в мировом масштабе, и стимулировать соответствующие научные исследования там, где для рекомендаций не хватает адекватных доказательств.

учитывая разнообразие услуг здравоохранения и экономических систем в мире. Мы строго придерживаемся мнения о том, что принципы лечения гемофилии одинаковые во всем мире. Разница состоит, в основном, лишь в дозировке концентратов фактора свёртывания крови (КФС), используемых для лечения или предупреждения кровотечений, поскольку цена продуктов замещения составляет основную часть затрат программ по лечению гемофилии. Признавая этот факт, данное руководство продолжает включать два вида рекомендаций по дозировке для заместительной терапии КФС. Они основываются на опубликованной литературе и методах лечения в крупных центрах мира. Однако, следует понимать, что рекомендуемые сниженные дозы могут не достигать наилучших возможных результатов и поэтому должны служить лишь отправной точкой при начале лечения в ситуациях с ограниченными ресурсами с целью постепенного перехода к более оптимальным дозам, на основе данных и большей доступности КФС. Одной из причин широкого принятия первого издания этого руководства был его легко читабельный формат. Расширив содержание и объём документа, мы позаботились о том, чтобы формат остался прежним. Мы надеемся, что это руководство продолжит быть полезным для тех, кто начинает и поддерживает программы лечения гемофилии. Более того, рассмотрение широкого круга литературы и широкая согласованность доказательств, на которых основаны практические рекомендации, могут способствовать гармонизации методов лечения по всему миру. Важнее всего, мы надеемся, что этот документ стимулирует проведение соответствующих исследований в тех сферах, где для практических рекомендаций не хватает адекватных доказательств.

1 ОБЩИЙ УХОД И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ

1.1 Что такое гемофилия?

1. Гемофилия – это врожденное нарушение свертывания крови, сцепленное с хромосомой “X” и проявляющееся недостатком фактора свертывания крови VIII (FVIII) (при гемофилии типа A) или фактора IX (FIX) (при гемофилии типа B). Этот недостаток является результатом мутации соответствующих генов фактора свертывания крови.
2. Гемофилия встречается приблизительно у одного из 10 000 новорожденных.
3. Согласно оценке, основанной на ежегодном глобальном опросе, проводимом Всемирной Федерацией Гемофилии (ВФГ), число людей с гемофилией в мире составляет приблизительно 400 000 человек [1].
4. Гемофилия A встречается чаще, чем гемофилия B, и составляет 80-85% от общего числа людей с гемофилией.
5. Обычно гемофилия поражает лиц мужского пола со стороны матери. Однако, как гены FVIII, так и гены FIX подвержены мутации de novo и в одной трети всех случаев гемофилия является результатом спонтанной мутации в отсутствие генетической предрасположенности к заболеванию.
6. Точный диагноз гемофилии существенно важен для соответствующего контроля заболевания. Гемофилию следует подозревать у больных с историей:
 - легкого появления синяков в раннем детстве
 - “спонтанных” кровотечений (кровотечений без очевидной/известной причины), особенно в суставы, мышцы и мягкие ткани
 - чрезмерных кровотечений при травмах или во время хирургических вмешательств
7. Примерно две трети всех больных имеют генетическую предрасположенность к кровотечениям.
8. Окончательный диагноз зависит от анализа фактора свертывания с целью обнаружения недостатка факторов FVIII или FIX.

Проявления кровотечений

1. Характерным фенотипом гемофилии является тенденция к кровотечениям.
2. Хотя кровотечения обычно сопровождают больного в течение всей его жизни, у некоторых детей с гемофилией тяжелой степени симптомы кровотечений могут не наблюдаться до тех пор, пока они не начнут ходить или бегать.
3. Больные с гемофилией средней тяжести могут не испытывать чрезмерных кровотечений до тех пор пока, они не получают травму или не перенесут хирургической операции.
4. Степень тяжести кровотечений при гемофилии обычно соотносится с уровнем фактора свертывания крови, как показано в Таблице 1-1.
5. Кровотечения в большинстве случаев возникают в суставах или мышцах (см. Таблицу 1-2 и Таблицу 1-3).
6. Некоторые кровотечения могут угрожать жизни больного и требуют срочного лечения (см. Раздел 5).

ТАБЛИЦА 1-1 ОТНОШЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КРОВОТЕЧЕНИЯ К УРОВНЮ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ [62]

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	УРОВЕНЬ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ	СЛУЧАИ КРОВОТЕЧЕНИЙ
Тяжелая	< 1 МЕ/дл (< 0.01 МЕ/мл) или < 1 % от нормы	Спонтанное кровотечение в суставы или мышцы, особенно в отсутствие определенной причины
Средняя	1-5 МЕ/дл (0.01-0.05 МЕ/мл) или 1-5% от нормы	Спонтанные кровотечения возникают время от времени; продолжительные кровотечения при небольших травмах и хирургических вмешательствах
Легкая	5-40 МЕ/дл (0.05-0.40 МЕ/мл) или 5-<40% от нормы	Сильные кровотечения при травмах или хирургических вмешательствах. Спонтанные кровотечения редки

ТАБЛИЦА 1-2 УЧАСТКИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ [63]

Серьезные	Суставы (гемартроз)
	мышцы, особенно глубокие мышцы (повздошно-поясничная мышца, мышцы голени и предплечья)
	слизистые рта, десен, носа и мочеполового тракта
Угрожающие жизни	Внутричерепное
	шея/горло
	желудочно-кишечный тракт

ТАБЛИЦА 1-3 ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКАХ ТЕЛА

УЧАСТКИ ТЕЛА	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ
Гемартроз <ul style="list-style-type: none"> ■ чаще в шарнирных суставах: голеностопном, коленном и локтевом ■ реже в многоосных суставах: плечевом, запястном и тазобедренном 	70%-80%
Мышцы	10%-20%
Другие крупные кровоизлияния	5%-10%
Центральная нервная система (ЦНС)	<5%

1.2 Принципы медицинского обслуживания

- Основная цель медицинского обслуживания – это предупреждение и лечение кровотечений у пациентов с дефицитом факторов свертывания крови.
- Когда это возможно, недостаток отдельного фактора следует лечить концентратом этого фактора.
- Идеально пациенты с гемофилией должны проходить лечение в учреждениях комплексного лечения и ухода (См. раздел “Комплексное лечение” на стр. 8)
- Острые кровотечения следует лечить в кратчайшие сроки, предпочтительно в течение двух часов. Если сомневаетесь лечить или не лечить, то нужно лечить (Уровень 4) [2]**
- Обычно больные чувствуют ранние симптомы кровоизлияния даже до проявления физических признаков. Такое ощущение они часто описывают как покалывающее ощущение предчувствия приступа или « ауру ».
- Во время эпизода острого кровоизлияния нужно определить участок кровоизлияния (если это клинически не очевидно) и ввести больному соответствующий фактор свертывания крови.
- При эпизодах сильных кровотечений, которые потенциально угрожают жизни больного, особенно при кровоизлияниях в голову, шею, грудную клетку и желудочно-кишечный тракт, лечение факторов необходимо проводить незамедлительно даже до проведения диагностической оценки.
- Для того чтобы облегчить лечение гемофилии в чрезвычайных случаях, больные должны носить с собой в легкодоступном месте карточку с информацией о диагнозе, тяжести заболевания, состоянии ингибитора, типе лекарства, используемого для лечения, начальной дозе для лечения тяжелого, среднего или легкого кровотечения и контактную информацию лечащего врача/клиники. (Уровень 5) [3]**
- Введение десмопрессина (DDAVP) может адекватно повысить уровень фактора FVIII (от трех до шести раз от исходного уровня) при контроле кровотечения у больных со средней, и возможно умеренной, степенью гемофилии А. Испытания реакции некоторых больных на применение DDAVP соответствует ожиданиям (Уровень 3) [4-6]**

10. С венами больного нужно обращаться с особой осторожностью, поскольку они являются “дорогами жизни” для гемофиликов.
 - Поэтому рекомендуется использовать иглы-бабочки размером 23G или 25G.
 - Ни в коем случае не врезаться в вену кроме чрезвычайных ситуаций.
 - После прокола вены нужно удерживать ее под давлением в течение 3-5 минут.
 - По возможности следует избегать устройств катеризации вены, но они могут потребоваться для некоторых детей.
11. Для контроля кровотечения можно использовать дополнительную терапию, особенно при отсутствии концентратов факторов свертывания крови; она может сократить потребность в концентратах (см. раздел “Дополнительные лечебные мероприятия” на стр. 12).
12. Если кровотечение не останавливается, несмотря на адекватное лечение, нужно измерить уровень фактора свертывания крови. Если уровень оказывается неожиданно низким, проводится тест на присутствие ингибитора (см. разделы “Испытание ингибиторов” на стр. 32 и “Ингибиторы” на стр. 59).
13. Предотвращение кровотечения можно достичь путем замещения профилактического фактора (см. раздел “Терапия профилактического замещения фактора” на стр.12).
14. Для лечения средних /умеренных кровотечений можно использовать терапию в домашних условиях (см. Раздел «Терапия в домашних условиях» на стр. 14).
15. Для укрепления мышц, развития равновесия и координации и улучшения общего физического состояния нужно поощрять регулярные физические упражнения и другие меры стимуляции психомоторного развития (см. раздел “Хорошее состояние здоровья и физическая активность” на стр. 11)
16. Больным следует избегать определенных видов физической активности, которые вероятнее всего могут привести к травмам (см. раздел “Хорошее состояние здоровья и физическая активность” на стр. 11).
17. Регулярное наблюдение за состоянием здоровья и оценка его результатов являются ключевыми составляющими лечения и ухода (см. раздел “Наблюдение за состоянием здоровья и его результаты” на стр. 14).
18. Больным необходимо избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловая кислота (ASA - аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), за исключением определенных ингибиторов ЦОГ-2. Парацетомол / ацетаминофен являются безопасной альтернативой для обезболивания (см. раздел “Обезболивание” на стр. 15)
19. До проведения любой инвазивной процедуры необходимо повышать уровни фактора до соответствующего уровня (см. раздел “Хирургические операции и инвазивные процедуры” на стр. 16).
20. Для предупреждения периодонтальных заболеваний и зубного кариеса, которые повышают склонность к кровотечению десен, существенно важна хорошая гигиена ротовой полости (см. раздел “Лечение и уход за зубами” на стр. 17).

1.3 Комплексное медицинское обслуживание

1. **Комплексное медицинское обслуживание способствует хорошему физическому и психологическому здоровью, повышает качество жизни и сокращает заболеваемость и смертность. (Уровень 3) [7-9]**
2. Гемофилия – относительно редкое нарушение, которое, однако, представляет собой сложную проблему для диагностики и лечения. Оптимальное лечение таких пациентов, особенно тех, кто страдает тяжелой формой заболевания требует более серьезных мер, чем обычная терапия.
3. Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни людей с гемофилией являются:
 - Предотвращение кровотечений и повреждений суставов
 - Безотлагательное лечение кровотечений
 - Контроль за возникающими осложнениями включает в себя:
 - контроль повреждений суставов, мышц и других осложнений кровотечений
 - контроль развития ингибиторов
 - контроль вирусных инфекций, передаваемых через производные крови
 - Внимание к психологическому здоровью

Бригада комплексного медицинского обслуживания

1. **Широкий диапазон потребностей пациентов с гемофилией и их семей может быть удовлетворен путем скоординированного лечения и ухода бригадой комплексного медицинского обслуживания, включающей в себя работников здравоохранения различных специальностей, с использованием утвержденных протоколов, которые могут быть практическими и государственными руководствами по лечению, если таковые имеются (Уровень 5) [10-12]**
2. Бригада комплексного медицинского обслуживания по существу своему должна быть многопрофильной и обладать знаниями и опытом в лечении физического и психологического здоровья больных и их семей.
3. Костяк такой бригады должен включать в себя следующих специалистов:
 - Медицинского директора (предпочтительно гематолога по детским и взрослым заболеваниям или врача с опытом работы с системой гемостаза)
 - Медсестру-координатора, которая будет:
 - Координировать проведение лечения
 - Проводить разъяснительную работу с больными и их семьями
 - Выступать в качестве первого контактного лица для больных с острыми проблемами или требующими последующего наблюдения
 - Может проводить оценку состояния больного и когда необходимо оказывать первую помощь
 - Специалиста по скелетно-мышечным заболеваниям (физиотерапевта, терапевта по профессиональным заболеваниям, ортопеда, ревматолога), которые могут предупреждать кровотечения и проводить их лечение
 - Лаборанта
 - Психосоциолога (предпочтительно социального работника или психолога) знакомого с имеющимися местными ресурсами социальной помощи.
4. Роли, выполняемые членами бригады, могут быть различными в зависимости от наличия и опыта обученного персонала и организации услуг внутри центра.
5. Все основные члены бригады должны обладать знаниями и иметь опыт в лечении нарушений гемостаза и должны быть доступны для больных своевременно и в удобном месте. Адекватная скорая помощь должна быть доступна в любое время.
6. Для этого необходимы следующие ресурсы поддержки:
 - Доступ к лаборатории свертывания крови, имеющей возможность проводить точные и безошибочные анализы фактора свертывания и тесты на ингибиторы.
 - Обеспечение соответствующих концентратов фактора свертывания, которые были бы производными плазмы или рекомбинантными, а также вспомогательных кровоостанавливающих препаратов, таких как десмопрессин (DDAVP) и где возможно транексамовая кислота.
 - Когда нет в наличии концентратов фактора свертывания, доступ к безопасным производным крови, таким как свежезамороженная плазма (FFP) или криопреципитат.
 - Доступ к гипсу и/или шинам для иммобилизации или другим приспособлениям для обеспечения мобильности по мере необходимости.
7. Бригада комплексного медицинского обслуживания кроме вышеуказанных специалистов также должна включать в себя или иметь доступ к следующим специалистам:
 - специалисту по хроническим болям
 - стоматологу
 - генетику
 - гепатологу
 - специалисту по инфекционным заболеваниям
 - иммунологу
 - гинекологу/акушеру
 - консультанту по выбору профессий
8. Чтобы обеспечить непрерывность лечения, несмотря на смену персонала, требуется вести письменные протоколы лечения.
9. Бригада комплексного медицинского обслуживания должна иметь ресурсы для поддержки членов семей больных. Это работа может включать в себя определение ресурсов и стратегий, которые помогут членам семей справляться с:
 - Повседневными рисками и проблемами, особенно с контролем кровотечений
 - Изменениями, связанными с разными стадиями роста и развития больного (особенно в подростковом возрасте и при старении)
 - Вопросами школьного обучения и трудоустройства
 - Риском появления ребенка с таким же заболеванием и имеющиеся варианты выбора
10. Установление долгосрочных отношений между больными / семьями и членами бригады комплексного медицинского обслуживания обеспечивает слаженность действий.

Функции программы комплексного медицинского обслуживания

1. Обеспечивать или координировать стационарное (т.е. во время пребывания в больнице) или амбулаторное лечение и обслуживание (во время посещения клиники или по другим причинам) больным и их семьям.
 - Больные должны обследоваться всеми членами основной бригады, по крайней мере один раз в год (дети каждые шесть месяцев) для выполнения гематологического, костно-мышечного и психологического обследования и для разработки, проверки и усовершенствования комплексного плана лечения. Во время таких посещений могут также выдаваться направления на оказание других услуг (Уровень 5) [13,14]
 - План лечения должен разрабатываться вместе с больным и передаваться всем специалистам и учреждениям, участвующим в лечении этого больного. Обмен информацией между лечащими специалистами и учреждениями очень важен.
 - Небольшие центры и персональные врачи могут оказывать первичную помощь и проводить лечение некоторых осложнений, часто консультируясь с центром комплексного медицинского обслуживания (особенно это касается больных, проживающих далеко от ближайшего центра лечения гемофилии).
2. Инициировать и проводить обучение и наблюдать проведение терапии в домашних условиях с помощью концентрата фактора свертывания, где таковой имеется.
3. Обучать больных, членов их семей и других лиц, обслуживающих больных, чтобы обеспечить удовлетворение нужд больного.
4. Собирать данные о локализации кровотечений, вести запись видов и доз применяемых медикаментов, проводить оценку долгосрочных результатов (особенно в отношении функционирования костно-мышечной системы), осложнений от лечения и хирургических процедур. Лучше всего, если эта информация будет регистрироваться в компьютеризированный журнал и регулярно обновляться назначенным лицом и содержаться в соответствии с законами о конфиденциальности и другими государственными актами. Систематический сбор данных будет:
 - Облегчать проверку услуг, обеспечиваемых центром лечения гемофилии, и способствовать улучшению предоставляемых услуг.
 - Помогать получению информации о распределении ресурсов.
 - Способствовать сотрудничеству между центрами в обмене и публикации данных.
5. Где это возможно проводить базовые и клинические исследования. Поскольку каждый центр имеет лишь ограниченное число пациентов, клинические исследования лучше всего проводить в сотрудничестве с другими центрами по лечению гемофилии.

1.4 Хорошее состояние здоровья и физическая активность

1. Для того, чтобы улучшить физическое состояние и нормальное развитие костно-мышечной системы, с особым акцентом на силовые упражнения, координацию, общее физическое развитие, физическую функциональность, здоровый вес и самоуважение нужно поощрять физическую активность. (Уровень 2) [15]
2. У людей с гемофилией может снижаться плотность костей [16, 17].
3. Среди больных со значительно дисфункцией костно-мышечной системы нужно поощрять виды активности с ношением тяжестей, которые способствуют развитию и поддержанию хорошей плотности костей, до степени, которую позволяет состояние их суставов. (Уровень 3) [16]
4. Выбор физической активности должен отражать индивидуальное предпочтение больного, его интересы, физические возможности, физическое состояние, местные традиции и доступные ресурсы.
5. Следует поощрять неконтактные виды спорта, такие как плавание, ходьба, гольф, бадминтон, стрельба из лука, езда на велосипеде, гребля, парусный спорт и настольный теннис.
6. Высококонттактные виды спорта и виды спорта со столкновениями такие как футбол, хоккей, регби, бокс и борьба, а также высокоскоростные виды спорта такие как мотокросс и катание на лыжах следует избегать, поскольку они потенциально могут нанести травмы, угрожающие жизни, если больной не находится на профилактическом лечении для такого вида активности.
7. Предпочтительно поощрять программы организованного спорта, чем неорганизованные виды

активности, где может отсутствовать защитное снаряжение и наблюдение.

8. До участия в такого рода физической активности больной должен консультироваться со специалистом по костно-мышечной системе, чтобы обсудить их соответствие, защитное снаряжение, профилактику (фактор и другие меры) и физические навыки, необходимые до начала такой активности. Это
9. **Пораженные суставы во время активности можно защищать бандажами или шинами, особенно когда предварительно не введен фактор свертывания (Уровень 4) [19,20]**
10. Для того, чтобы снизить вероятность повторного кровотечения, активность после кровотечения нужно возобновлять постепенно.

1.5 Дополнительные лечебные мероприятия

1. Дополнительные лечебные мероприятия особенно важны, когда концентраты фактора свертывания ограничены или не имеются в наличии, и могут снизить количество лекарственного средства, необходимого для лечения.
2. Меры первой помощи: В дополнение к увеличению уровня фактора с помощью концентратов фактора свертывания (или десмопрессина при гемофилии А средней тяжести), в качестве дополнительного лечения можно использовать защитные приспособления (шины), покой, лед, компрессию и возвышенное положение конечности (PRICE) при кровотечениях в мышцах и суставах.
3. Для улучшения функциональности и выздоровления после кровотечений в костно-скелетной системе и для больных с установленной гемофилической атрофией особенно важны физиотерапия / медицинская реабилитация. (см. Раздел “Принципы физиотерапии / физические методы лечения гемофилии” на стр. 57).
4. В качестве дополнительного лечения кровотечений в слизистые и при удалении зубов эффективны антифибринолитические препараты (например, транексамовая кислота, эпсилон-аминокапроновая кислота) (см. раздел “Транексамовая кислота” на стр. 42 и “Аминокапроновая кислота” на стр. 43).
5. При воспалении суставов после острого кровотечения и при хроническом артрите могут использоваться определенные ингибиторы ЦОГ-2 (см. раздел “Обезболивание” на стр.15).

1.6 Терапия профилактического замещения фактора

1. Профилактика – это лечение путем внутривенной инъекции концентрата фактора для предупреждения ожидаемого кровотечения.
2. Профилактика основывается на наблюдении о том, что больные с умеренной гемофилией с уровнем фактора свертывания крови >1 МЕ/дл редко испытывают спонтанные кровотечения и имеют более высокие шансы на сохранение функции сустава [21-24].
3. **Профилактика предупреждает кровотечения и разрушение суставов и должна быть целью терапии для сохранения нормального функционирования костно-мышечной системы. (Уровень 2) [24-29]**
4. Профилактическое замещение фактора свертывания крови оказывается полезным даже когда уровни факторов постоянно не удерживаются выше 1 МЕ/дл. [26,29,30]
5. Пока не ясно все ли пациенты должны оставаться на профилактике в течение неопределенного периода времени по мере взросления. Хотя некоторые данные показывают, что часть молодых людей могут чувствовать себя хорошо после прекращения профилактики [31], для четких рекомендаций потребуется провести дальнейшие исследования [32].
6. **Для пациентов с повторяющимися кровотечениями, особенно в пораженные суставы, можно использовать кратковременную профилактику в течение четырех-восьми недель для того, чтобы сбить цикл кровотечений. Этот метод можно комбинировать с интенсивной физиотерапией или синовииортезом (Уровень 3) [33,34]**
7. Профилактика не обращает процесс уже случившегося повреждения суставов; однако, она сокращает частоту кровотечений и может замедлить протекание суставной болезни и улучшить качество жизни.

ТАБЛИЦА 1-4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТОКОЛОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ФАКТОРА [64]

ПРОТОКОЛ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Эпизодическое (“по потребности”) лечение	Лечение, применяемое во время клинически очевидного кровотечения
Постоянная профилактика Первичная профилактика	Регулярное постоянное* лечение, начинаемое в отсутствие задокументированного остеохондроза суставов, установленного при физическом осмотре и / или визуализирующих исследованиях, и начинаемое до повторного клинически очевидного крупного кровотечения в суставы и до 3-х летнего возраста**
Вторичная профилактика	Регулярное постоянное* лечение, начинаемое после 2-го или более позднего кровотечения в крупные суставы** и до начала поражения суставов, задокументированного при физическом осмотре и визуализирующих исследованиях
Третичная профилактика	Регулярное постоянное* лечение, начинаемое после наступления поражения суставов, задокументированного при физическом осмотре и рентгенографии суставов
Профилактика с перерывами (“периодическая”)	Лечение, применяется для предупреждения кровотечения с периодами, не превышающими 45 недель в год

* непрерывное лечение определяется как намерение проводить терапию больного в течение 52 недель в год и получении больным инфузий по крайней мере в течение 45 недель (85%) в рассматриваемом году

**крупные суставы = голеностопный, коленный, тазобедренный, локтевой и предплечный суставы

8. Профилактика, в том виде, в каком она практикуется в некоторых странах, где нет значительных ограничений ресурсов, является дорогим лечением и возможна только тогда, когда для лечения гемофилии выделяются значительные ресурсы. Однако, в долгосрочном плане она экономична, поскольку она устраняет высокие затраты, связанные с последующим контролем поврежденных суставов и ухудшает качество жизни.
 9. В странах со значительными ресурсными ограничениями, вливание пониженных доз профилактики с большей частотой может быть эффективным вариантом лечения.
 10. Для того, чтобы определить минимальные дозы, которые дали бы доступ к профилактике еще большему числу стран необходимо провести оценку затрат на профилактику.
 - Протокол Утрехта: 15-30 МЕ/кг на введение три раза в неделю для больных с гемофилией А и два раза в неделю для больных с гемофилией В.
2. Однако, при лечении гемофилии используется много других протоколов, даже в той же самой стране, в то время как оптимальный режим остается стандартным.
 3. Протокол должен быть как можно больше индивидуализированным и основываться на возрасте, венозном доступе, фенотипе кровотечения, активности и наличии концентратов факторов свертывания крови.
 4. Один из вариантов лечения детей раннего возраста – это начало профилактики с одного раза в неделю, а затем увеличение частоты в зависимости от кровотечений и венозного доступа.
 5. Лучше всего делать профилактику утром, чтобы охватить периоды активности.
 6. **Профилактическое применение концентратов фактора свертывания крови рекомендуется до начала видов активности с повышенным риском травмирования (Уровень 4) [18,34,35]**
- График вливаний и дозировка**
1. В настоящее время существует два протокола профилактики, для использования которых есть долгосрочные данные:
 - Протокол Мальмо: 25-40 МЕ/кг на введение три раза в неделю для больных с гемофилией А и два раза в неделю для больных с гемофилией В.

1.7 Терапия в домашних условиях

1. Где уместно и возможно, пациентов с гемофилией следует лечить в домашних условиях.
2. **Терапия в домашних условиях позволяет иметь быстрый доступ к фактору свертывания и поэтому проводить оптимально срочное лечение, в результате чего уменьшаются боли, сокращаются случаи дисфункции и долгосрочной инвалидности и значительно снижаются случаи обращения в больницу из-за осложнений (Уровень 3) [36,37]**
3. Дальнейшие улучшения качества жизни включают в себя свободу путешествовать и участвовать в физической активности, сокращение невыходов на работу, в школу и т.д. и повышение стабильности трудоустройства [38].
4. Терапия в домашних условиях идеально достигается с помощью концентратов фактора свертывания или других лиофилизированных производных крови, которые безопасны, могут храниться в домашнем холодильнике и снова легко растворяться.
5. **Терапия в домашних условиях должна проводиться под наблюдением бригады комплексного медицинского обслуживания и начинаться только после адекватного разъяснения и обучения (Уровень 3) [36,37]**
6. Обучение должно фокусироваться на общих знаниях о гемофилии; понимании причин кровотечений и общих осложнений; знаниях по оказанию первой помощи; расчете дозировки; подготовки, хранении и введении концентратов фактора свертывания; соблюдении стерильности; выполнении проколов вены (или доступа к центральному венозному катетеру); ведении журнала; соответствующем хранении и удалении использованных игл / острых предметов; и обращении с проливами крови. Прохождение сертифицированной программы было бы плюсом.
7. Больным или их родителям нужно вести журналы кровотечений (на бумаге или в электронном виде), которые должны включать в себя дату и место кровотечения, дозировку и код партии использованного препарата и побочные эффекты.
8. Техника инфузий и журналы кровотечений должны наблюдаться и рассматриваться во время последующих посещений клиники.
9. Терапию в домашних условиях можно начинать с детьми раннего возраста с адекватным венозным доступом и где есть члены семьи, прошедшие соответствующее обучение. Дети старшего возраста и подростки могут научиться делать инфузии самим себе и при семейной поддержке.
10. **Имплантированное устройство венозного доступа (типа Порт-а-Кат) может намного облегчить проведение инъекций и может потребоваться для проведения профилактики у детей раннего возраста (Уровень 2) [39,40]**
11. **Тем не менее, риск хирургического вмешательства, местных инфекций и тромбообразований, связанных с такими устройствами, нужно соизмерять с преимуществами раннего начала интенсивной профилактики. (Уровень 2) [41,42]**
12. Устройство венозного доступа нужно содержать в скуппулезной чистоте и адекватно промывать после каждого вливания, чтобы предупредить образование сгустков и запекания крови [41].

1.8 Наблюдение за состоянием здоровья и его результаты

1. **Регулярный стандартизированный осмотр, по крайней мере, каждые 12 месяцев позволяет проводить долговременный анализ для отдельных больных и может помочь установить новые или потенциальные проблемы на ранних стадиях и разработать план лечения. (Уровень 3) [14,26,43]**
2. Больные должны посещать многопрофильную бригаду медицинского обслуживания после каждого сильного кровотечения.
3. Во время посещения необходимо проводить оценку и обучение по следующим вопросам:
 - относящимся к венозному доступу
 - относящимся к гемостазу (журнал кровотечений)
 - использования препаратов для терапии замещения и реакции на них
 - состояния костно-мышечной системы: поражения и функциональности путем проведения клинической оценки суставов и мышц, и ежегодного рентгенконтроля или как предписано (см. “Осложнения костно-мышечной системы”, на стр. 55)

- наличия инфекционных осложнений в результате инъекций или трансфузий компонентов крови: обычно ВИЧ, ВГС и ВГБ и других, если есть подозрения (см. раздел «Осложнения, возникающие из-за инфекций, передающихся при переливания крови, и других инфекций», на стр. 62)
 - наличия ингибиторов (см. “Ингибиторы”, на стр. 59)
 - общего психологического состояния
 - здоровья зубов / ротовой полости
4. Разработано несколько оценочных листов, ориентированных на гемофилию, которые дают возможность измерять поражение и функциональность суставов, включая их активность и участие в активности. Они включают в себя:
- Поражение:
 - Клиническая оценка: Оценочные листы физического состояния Всемирной Федерации Гемофилии (или оценочный лист Гильберта), оценочный лист состояния здоровья суставов при гемофилии (HJHS)
 - Рентгенологическая оценка: оценочный лист Петтерсона, магнитно-резонансная томография, оценочный лист измерения активности ультразвуком : перечень видов активности при гемофилии (HAL), перечень активности при гемофилии у детей (PedHAL), оценочный лист функциональной независимости при гемофилии (FISH)
 - Качество жизни с точки зрения состояния здоровья: НаемоQoL, Канадский справочник результатов гемофилии: Инструмент оценки качества жизни детей [CHO-KLAT])
5. Дополнительную информацию о имеющихся оценочных листах функциональной и физической проверки, см. в Кратком руководстве инструментов оценки ВФГ на веб-странице: www.wfh.org/assessment_tools.

1.9 Обезболивание

1. Для больных гемофилией характерны острые и хронические боли. Для контроля и устранения болей существенно важна адекватная оценка их причин.

Боль из-за входа в вену

1. Обычно никакого болеутоляющего средства не дается
2. Некоторым детям может помочь применение на месте входа в вену местного обезболивающего спрея или крема.

Боль от кровотечений в суставы или мышцы

1. Хотя для остановки кровотечений концентраты фактора свертывания следует применять в кратчайшие сроки, часто для обезболивания требуется применение дополнительных медикаментов. (см. Таблицу 1-5)
2. Другие меры включают в себе пакеты со льдом, иммобилизацию, наложение шин и использование костылей [44].

ТАБЛИЦА 1-5 СТРАТЕГИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЕЙ

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

Примечание:

- Если по какой-то причине прием медикаментов прекращен в течение какого-то периода времени, то больные, которые принимали и переносили высокие дозы наркотических препаратов, должны возобновлять их прием с пониженной дозы или с наименее сильного болеутоляющего препарата под наблюдением врача.
- Ингибиторы ЦОГ-2 должны осторожно использоваться больными с высоким артериальным давлением и ренальной дисфункцией.

Боль после хирургической операции

1. Следует избегать внутримышечного введения обезболивающего.
2. Послеоперационные боли следует контролировать в координации с анестезиологом.
3. Сначала внутривенно можно вводить морфин или другой наркотический обезболивающий препарат, затем оральные препараты опиоиды такие как трамадол, кодеин, гидрокодон и другие.
4. Когда боли уменьшаются, можно использовать парацетомол / ацетаминофен.

Боль из-за хронической гемофилической артропатии

1. Хроническая гемофилическая артропатия развивается у больных, которые не получают адекватного

лечения концентратами фактора свертывания при кровотечениях в суставы.

2. **Лечение включает в себя функциональную тренировку, адаптацию и адекватное обезболивание как указано в Таблице 1-5. (Уровень 2) [15,45]**
3. **В такой ситуации ингибиторы ЦОГ-2 играют основную роль. (Уровень 2) [46,47]**
4. **Других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать (Уровень 2) [48]**
5. **Когда боль становится причиной инвалидизации может назначаться ортопедическая операция (Уровень 5) [49]**
6. Больных с непроходящими болями следует направлять в специализированную бригаду купирования болевого синдрома.

1.10 Хирургическая операция и инвазивные процедуры

1. По причине гемофилических осложнений или не относящихся к ней заболеваний может потребоваться хирургическое вмешательство. При проведении хирургической операции больному с гемофилией, особенно важны следующие вопросы:
2. Хирургическая операция для пациентов с гемофилией потребует дополнительного планирования и взаимодействия с бригадой медиков, более чем это необходимо для других больных.
3. **Операцию больного с гемофилией лучше всего проводить в центре комплексного медицинского обслуживания или консультируясь с ним (Уровень 3) [50,51]**
4. Анастезиолог должен иметь опыт лечения больных с нарушениями свертывания крови.
5. Для надежного мониторинга фактора свертывания и контроля ингибитора требуется адекватная лабораторная поддержка.
6. **Предоперационная оценка должна включать в себя скрининг ингибитора и тест ингибитора, особенно, если восстановление замещенного фактора значительно ниже ожидаемого (Уровень 4) [52,53]**
7. Операцию нужно планировать в начале недели и в начале дня для получения оптимальной поддержки лаборатории и если необходимо станции переливания крови.
8. Для самой операции и для поддержки адекватного гемостаза в послеоперационный период на время, необходимое для заживления и / или восстановления здоровья нужно иметь адекватный объем концентратов фактора свертывания.
9. Если концентратов фактора свертывания в наличии нет, то для поставки составляющих плазмы крови потребуются поддержка станции переливания крови.
10. Дозировка и длительность действия концентрата фактора свертывания зависит от типа выполняемой операции (см. таблицы на стр. 71 и 72).
11. Эффективность гемостаза для хирургической операции оценивается по критериям, определенным комитетом на науке и стандартизации международного сообщества тромбоза и гемостаза (см. Таблицу 1-6)
12. **Больные со средней степенью гемофилии А, а также больные, в первый раз получающие интенсивный замещающий фактор, особенно подвержены риску развития ингибитора и должны проходить повторный скрининг в течение 4-12 недель после операции. (Уровень 4) [54]**
13. Тщательный мониторинг ингибиторов также рекомендуется для больных с легкой и средней степенью гемофилии А, получающих интенсивное введение препаратов крови после операции [55].
14. Вливание концентратов фактора / гемостатических средств необходимо до проведения инвазивных диагностических процедур таких как спинномозговая пункция, анализ крови на кислотно-основное состояние и любые виды эндоскопии с биопсией.

ТАБЛИЦА 1-6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ [64]

Очень хороший	<p>Потери крови во время или после операции (в пределах 10%) как у больного без гемофилии.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Не применять дополнительные (внеплановые) дозы факторов FVIII/FIX/ шунтирующие средства и ▪ Производные крови для переливания необходимы в таком же количестве, как и для пациента без гемофилии
Хороший	<p>Потери крови во время или после операции слегка выше ожидаемой для больного без гемофилии (в пределах 10-25% от ожидаемого), но разница определяется хирургом / анестезиологом как клинически незначительной.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Не применять дополнительные (внеплановые) дозы факторов FVIII/FIX/ шунтирующие средства и ▪ Производные крови для переливания, необходимые в таком же количестве, как и для больного без гемофилии
Неплохой	<p>Потери крови во время или после операции выше ожидаемой (25-25%) чем для больного без гемофилии и требуется дополнительное лечение.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Требуется дополнительная (внеплановая) доза факторов FVIII/FIX/ шунтирующие средства или ▪ Увеличение производного крови (в пределах 2 раз) предполагаемой потребности переливания
Плохой или отсутствует	<p>Значительные потери крови во время и /или после операции, существенно выше ожидаемых (>50%) для больного без гемофилии, при этом требуется вмешательство и это объясняется хирургами или медиками никак иначе чем гемофилия.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Неожиданное снижение давления или неожиданный переход к интенсивной терапии ввиду кровотечения или ▪ Существенное повышение потребления производных крови (> 2 раза) предполагаемой потребности в переливании

Примечание:

- Для определения хирургических потерь крови кроме оценки потери крови во время операции могут использоваться данные по уровням гемоглобина и о количестве единиц эритроцитарной массы перед и после операции, если это относится к делу.
- Хирургический гемостаз должен оцениваться хирургом и / или анестезиологом, участвующими в операции. При этом эти данные нужно регистрировать в течение 72 часов после операции.
- Хирургические вмешательства можно классифицировать как крупные и мелкие. Крупные хирургические вмешательства определяются тем, что гемостатическая поддержка для них требуется на период, превышающий 5 последующих дней.

1.11 Лечение и уход за зубами

1. Для предупреждения периодонтальных заболеваний и зубного кариеса, которые могут привести к кровотечениям десен, для пациентов с гемофилией, существенна важна хорошая гигиена ротовой полости [56].
2. Проверка зубов должна проводиться регулярно, начиная со времени прорезания зубов у младенца.
3. Для удаления налетов зубы следует чистить два раза в день щеткой средней жесткости.
4. Когда возможно следует использовать зубную нить или межзубные ершики.
5. В местах, где в источниках воды отсутствует природный фтор, нужно использовать зубную пасту с содержанием фтора. Когда это необходимо могут назначаться добавки фтора.
6. Для всех больных в возрасте от 10 до 14 лет предусматривается ортодонтическая оценка. Ее цель определить наличие проблем скученности зубов, которая без лечения, может привести к периодонтальному заболеванию зубов.
7. Для предоставления хорошего комплексного стоматологического лечения существенно необходимо тесное взаимодействие между хирургом-стоматологом и бригадой лечения гемофилии.
8. **Лечение можно безопасно проводить под местной анестезией, используя полный набор методов, доступных для хирургов-стоматологов. Инфильтрация, внутриальвеолярные и внутрисвязочные инъекции часто проводятся при доведении фактора до 20-40%, хотя специалисты с адекватным опытом могут проводить эти инъекции без использования фактора (Уровень 4) [57,58]**
9. Перед проведением блока нижелуночного нерва или инфильтрации языка может потребоваться лечение бригадой специалистов по гемофилии.
10. **Удаление зубов или хирургические операции, проводимые внутри ротовой полости, следует проводить, имея план контроля гемостаза при консультации с гематологом. (Уровень 3) [51]**

11. **Транексамовая кислота или эписилон-аминокапроновая кислота (ЕАСА) часто используются после стоматологической процедуры для уменьшения потребности в терапии замещения. (Уровень 4) [59,60]**
12. Оральные антибиотики предписываются только, если они клинически необходимы.
13. После удаления зубов, когда это возможно, можно использовать местные гемостатические средства. Как правило, препараты включают окисленную целлюлозу и фибриновый клей.
14. После удаления зуба, больному нужно рекомендовать избегать потреблять горячую еду и напитки до исчезновения онемения. Курение нужно избегать, так как оно может отразиться на заживлении. Регулярное полоскание рта теплой соленой водой (столовая ложка соли на стакан теплой воды) следует начинать через день после лечения и продолжать в течение пяти – семи дней или до заживления ротовой полости.
15. О продолжительном кровотечении и / или трудностях при разговоре, глотании или дыхании после стоматологической манипуляции следует срочно сообщать гематологу /хирургу-стоматологу.
16. Следует избегать нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина.
17. При болях после удаления зубов может помочь соответствующая доза парацетамола / ацетоминифена каждые шесть часов в течение двух-трех дней.
18. Наличие инфекций, передающихся с продуктами крови, не должно препятствовать лечению зубов.
19. Предупреждение кровотечения во время лечения зубов у больных с ингибиторами факторов FVIII или FIX требует тщательного планирования [61].

Библиография

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf accessed 2011 09 04.
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.

17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents-- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.

44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2 ВОПРОСЫ ОСОБОГО ЗНАЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

2.1 Носители

1. Гемофилия – это нарушение свёртывания крови, сцепленное с хромосомой “X”, которое обычно поражает лиц мужского пола, в то время как её носителями выступают представительницы женского пола.
2. Облигатные носители – это:
 - дочери лица с гемофилией
 - матери одного сына с гемофилией и те, у кого есть, по крайней мере, один другой член семьи с гемофилией
 - матери одного сына с гемофилией и те, у кого есть один член семьи, который является известным носителем гена гемофилии.
 - матери двух или более сыновей с гемофилией
3. Ожидаемый средний уровень фактора свёртывания крови у носителей гемофилии составляет 50% уровней, находимых у здорового населения [1,2].
4. Многие носители не имеют симптомов.
5. Носители с уровнями фактора свёртывания от 40% до 60% от нормального уровня могут иметь повышенную тенденцию к кровотечениям [3].
6. У немногих носителей уровни факторов свёртывания крови могут быть в диапазоне уровней гемофилии – в большей части в категории лёгкой степени тяжести – но в редких случаях, носители могут находиться в диапазоне между средней или тяжёлой степенями тяжести из-за крайней лейкониции (см. ТАБЛИЦУ 1-1)
7. Носители с уровнями фактора свёртывания в диапазоне гемофилии могут быть симптоматическими носителями, когда случаи кровотечений соизмеряются с их степенью дефицита фактора свёртывания, особенно во время травм и хирургических вмешательств [3].
8. Меноррагии и кровотечения после хирургических вмешательств являются чаще всего встречающимися проявлениями среди носителей со значительно низкими уровнями фактора свёртывания крови [3].
9. Носителей с низкими уровнями фактора свёртывания крови следует классифицировать как имеющих гемофилию соответствующей степени тяжести и лечить исходя из этого.
10. Для контроля симптомов меноррагии полезны контрацептивные таблетки и антифибринолитические препараты.
11. Уровни фактора FVIII значительно повышаются во время беременности. Уровни же фактора FIX обычно значительно не меняются [4].
12. **Непосредственным родственникам женского пола (матери, сестре и дочери) человека с гемофилией следует проходить проверку на уровни факторы свёртывания, особенно до проведения любых инвазивных процедур, родов или если у них наблюдаются любые симптомы гемофилии (Уровень 3) [3,5]**

2.2 Генетическое тестирование / консультации и пренатальная диагностика

1. Где доступно и возможно, членам семьи женского пола больных гемофилией, находящимся в группе риска, следует предлагать генетическое тестирование на статус носителя, чтобы облегчить генетические консультации, и, по желанию семьи, пренатальную диагностику (Уровень 4) [6]
2. Анализ мутаций на основе ДНК для определения специфических мутаций, отвечающих за гемофилию в определённой семье, становится техническим легче и все более широко доступным. Это облегчает идентификацию носителей и пренатальную диагностику для плодов мужского пола.
3. Генетическое консультирование является ключевым методом помощи больным гемофилией, носителям и их семьям в принятии более осознанного решения.
4. Пренатальная диагностика обычно предлагается тогда, когда в случае идентификации плода с гемофилией, будет рассматриваться прерывание беременности. Однако, её могут проводить и для того, чтобы помочь семье подготовиться и спланировать роды. При родах плода с гемофилией лучше избегать родоразрешающей операции.
5. Пол плода можно определить, используя диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), характерной для хромосомы Y на плазме / сыворотке крови матери после 7-9 недель беременности или ультразвуковое исследование, начиная с 11 недели беременности [9].
6. Анализ проб хорионических ворсинок (CVS) или биопсия является основным методом пренатальной диагностики и лучше всего его проводить между 9 и 14 неделями беременности. Биопсия, проводимая ранее, может привести к повышенному риску осложнений, включая ненормальное развитие конечностей плода. (Уровень 1) [10-13]
7. Амниоцентез можно проводить на 15-17 недели беременности [11].
8. Важно знать и следовать соответствующим законам, определяющим такие процедуры в стране, где такая услуга предоставляется.
9. Для предупреждения кровотечений у матери во время процедур пренатальной диагностики носителям с низкими уровнями фактора свёртывания крови (< 50 МЕ/дл.) может потребоваться гемостатическая поддержка.
10. Все инвазивные методы, используемые при пренатальной диагностике, могут привести к кровоизлияниям у плода и матери. Если у матери отрицательный резус-фактор (RhD), ей следует дать анти-D иммуноглобин. (Уровень 3) [14]
11. Предимплантационная генетическая диагностика позволяет выбрать для имплантации в матку зародыши без специфической мутации [15].

2.3 Роды младенцев с известной или подозреваемой гемофилией

1. Во втором и третьем триместрах уровни фактора свёртывания FVIII обычно повышаются до нормального диапазона и поэтому у носителей их следует измерять во время третьего триместра для того, чтобы носители могли принять осознанные решения о введении фактора во время родов (Уровень 3) [4]
2. Для хирургических или инвазивных процедур, включая роды, носителям со значительно низкими уровнями фактора (< 50 МЕ/дл.) необходимо проводить терапию замещения фактора свёртывания (Уровень 3) [4]
3. Необходимость в замещении фактора свёртывания крови следует планировать в пренатальный период.
4. Родовой канал у носителей с нормальным плодом следует выбирать согласно указаниям акушера.
5. Чтобы уменьшить риск кровотечений, роды младенцев с известной или подозреваемой гемофилией должны проходить атравматично независимо от того, рождается ли ребёнок через влагалище или через кесарево сечение, (Уровень 3) [4]
6. При влагалищных родах следует избегать использования акушерских щипцов и вакуумной экстракции, а также другие инвазивные процедуры по отношению к плоду, такие как взятие проб крови с черепа и установка скальповых электродов на кожу черепа плода, когда он находится внутри матери [16].

2.4 Вакцинации

1. **Больных с нарушениями свёртывания крови необходимо вакцинировать, но вакцины предпочтительно вводить подкожно, а не внутримышечно или внутривенно, кроме тех случаев, когда больной получает концентраты фактора свёртывания (Уровень 4) [17]**
2. Если необходимо сделать внутримышечную инъекцию:
 - Её лучше всего делать после введения дозы терапии замещения фактора.
 - За пять минут до инъекции на место инъекции можно положить пакет со льдом.
 - Для инъекции следует использовать иглу с самым маленьким калибром (обычно калибром 25-27).
 - Место инъекции следует прижимать тампоном,
3. Вакцины с живым вирусом (такие как оральная противополиомиелитная вакцина, тривакцина против кори, эпидемического паротита и коревой краснухи) могут быть противопоказаны для больных с ВИЧ инфекцией.
4. Больным гемофилией с ВИЧ инфекцией следует давать пневмококковые вакцины и ежегодные противогриппозные вакцины.
5. **Вакцинация против гепатитов А и В важна для всех больных гемофилией. Эти вакцины могут быть неэффективны для больных с ВИЧ инфекцией (Уровень 4) [19,20]**

2.5 Психологические вопросы

1. Больным и их семьям следует оказывать психологическую и социальную поддержку [21,22]
2. Гемофилия также может быть финансовым бременем, которое накладывает ограничения на некоторые аспекты нормальной жизни [23].
3. Социальный работник и / или другие члены бригады комплексного медицинского обслуживания должны:
 - предоставить как можно больше информации о физических, психологических, эмоциональных и экономических аспектах гемофилии терминами, которые больной / больные могут понять.
 - быть открытыми и честными по поводу всех аспектов лечения и ухода.
 - позволять больному / больным пережить свои эмоции и задавать вопросы. Терпеливо обеспечивать уход и поддержку.
 - разговаривать с больными детьми, а не только с их родителями. Часто дети могут понимать многое о своём заболевании и могут работать со своим врачом, если у них есть соответствующая информация и обучение.
- напоминать больным не игнорировать своих здоровых братьев и сестёр.
- уметь осознавать предупредительные сигналы истощения физических и духовных сил и депрессии, которые обычны для хронического заболевания, и давать рекомендации как с ними справиться.
- признавать, что культурное происхождение может влиять на взгляды больного на заболевание.
- воодушевлять больных участвовать в работе по дому и занятиях на досуге дома и на рабочем месте.
- работать в партнёрстве с организацией больного по пропаганде ухода и лечения при гемофилии и обеспечивать обучение для семей и членов общин
- просить помощи у местных групп и организаций, где нет социальных работников.

2.6 Сексуальность

1. Больные гемофилией могут иметь нормальный половой акт [24].
2. Иногда в результате полового сношения могут иметь место мышечные кровотечения (например, в позадочно-поясничные мышцы).
3. Осложнения гемофилии могут сопровождаться сексуальной дисфункцией, которая может включать отсутствие либидо или импотенцию.
4. Боль или страх боли могут повлиять на сексуальное желание, кроме того, гемофилическая артропатия может наложить ограничения на половой акт.

5. На сексуальность могут также отрицательно сказываться хронические инфекции вируса гепатита С и ВИЧ инфекция, возрастные болезни, такие как гипертония и сахарные диабет, и определённые лекарственные препараты.
6. В некоторых случаях могут быть полезными оральные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил). Эти лекарственные препараты слегка замедляют агрегацию тромбоцитов *in vitro* (в пробирке) и могут вызвать носовое кровотечение из-за заложенности носа.

2.7 Стареющие больные с гемофилией

1. Стареющие больные с гемофилией будут неизбежно страдать старческими болезнями [24,25].
2. Сопутствующие заболевания у больных гемофилией следует лечить соответствующим образом, поскольку они могут ухудшать проблемы, связанные с гемофилией и оказывать негативное воздействие на физическое и психологическое здоровье больных и таким образом на качество их жизни.

Остеопороз

1. У больных гемофилией минеральная плотность костной ткани (МПК) понижена [26,27].
2. С пониженной МПК связано повышенное количество артропатических суставов, потеря подвижности суставов и атрофия мышц, ведущие к отсутствию активности [27].
3. Если это позволяет состояние суставов, то следует поощрять виды активности, связанные с ношением грузов (адекватные виды спорта), которые способствуют развитию и поддержанию хорошей плотности костной ткани.
4. Пищевые добавки кальция и витамина D также важны, при этом может потребоваться биофосфонатная терапия. До начала долгосрочной биофосфонатной терапии рекомендуется провести оценку состояния зубов [28,29].

Ожирение

1. Преобладание людей с избыточным весом (ИМТ(индекс массы тела) 25-30 кг/м²) и ожирением (ИМТ > 30кг/м²) растёт [30].
2. Недостаток активности может способствовать повышению индекса ИМТ и веса тела.
3. Высокий индекс ИМТ связывается со:
 - значительными ограничениями подвижности (ROM) [31]
 - возрастанием артропатической боли
 - повышенным риском образования поражённых суставов [32]

- повышенным риском диабета, атеросклероза и сердечно-сосудистого заболевания, которые могут привести к дальнейшему повреждению артропатических суставов.
4. Следует предписывать регулярную физическую активность.
 5. Если функциональные ограничения ограничивают ежедневную активность, то физиотерапевт, знакомый с гемофилией, сможет порекомендовать соответствующие альтернативные виды активности.
 6. В некоторых случаях может быть показано направление к диетологу.

Гипертония

1. Больные гемофилией имеют повышенное среднее кровяное давление. Вероятность заболевания гипертонией у гемофиликов и в два раза выше. Они используют больше противогипертонических препаратов по сравнению с остальной частью населения [33,34].
2. Ввиду повышенного риска кровотечений, больных гемофилией с гипертонией следует лечить адекватно и регулярно проверять их кровяное давление.
3. В отсутствии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний систолическое давление следует поддерживать на уровне ≤140 мм.рт.ст., а диастолическое давление на уровне ≤90 мм.рт.ст.

Сахарный диабет (СД)

1. Случаев сахарного диабета при гемофилии не задокументировано, но есть наблюдения, что их частота выше у группы больных с легкой формой гемофилии [35].
2. У стареющих больных, особенно среди больных с избыточным весом, следует ежегодно проверять уровни глюкозы.
3. Если показано лечение инсулином, то можно без осложнений кровотечений делать подкожные инъекции. (Уровень 5) [24]

Гиперхолестеролемиа

1. Замечено, что средние уровни холестерина у больных гемофилией ниже, чем у остальной части населения [36].
2. У стареющих больных с риском сердечно-сосудистого заболевания следует измерять уровни холестерина (общий холестерол, доли холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП).
3. Если уровни холестерина высоки, то следует назначить лечение. Как правило, соотношение общего холестерина к холестеролу ЛПВП не должно быть выше 8 единиц.

Сердечно-сосудистое заболевание

1. Похоже, что у больных гемофилией низок риск смертности от ишемического сердечно-сосудистого заболевания, однако, количество смертей от этой причины растёт [34,37,38].
2. Замечена возможная связь между случаями инфаркта миокарда и предшествующей инъекцией концентратов фактора свёртывания крови [39,40].
3. Больные гемофилией с сердечно-сосудистым заболеванием должны получать обычный уход и лечение с адаптацией к каждой отдельной ситуации при консультации с кардиологом [41,42].
4. При остром коронарном синдроме, требующем подкожного коронарного вмешательства (ПКВ):
 - **Перед ПКВ и через 48 часов после ПКВ требуется адекватная коррекция с помощью концентратов фактора свёртывания. (Уровень 4) [40,41,43]**
 - Для того, чтобы предупредить образование окклюзивных тромбов, высоких уровней фактора следует избегать. Во время полной коррекции:
 - Гепарин следует давать в соответствие со стандартными протоколами лечения кардиологического заболевания.

- При ПКВ со стентированием можно применять ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан).
- **Если это технически возможно, то доступ через лучевую артерию предпочтителен доступу через бедренную артерию. Это максимально сократит забрюшинные или паховые кровотечения. (Уровень 4) [40,41,43]**
- В течение всего периода применения двойной антитромботической терапии обычно в течение двух недель следует вводить концентраты фактора свёртывания, стараясь придерживаться минимальных уровней 30 МЕ/дл [41].
- При тяжёлой гемофилии продолжительное использование аспирина не рекомендуется. Его использование больными на программе регулярной интенсивной профилактики возможно, хотя имеющиеся данные не адекватны [41].

Психосоциальное воздействие

1. У стареющих больных присутствие парализующей болезненной артропатии может негативно влиять на качество жизни и вести к потере независимости [44].
2. Больные могут сталкиваться с неожиданными эмоциональными проблемами из-за отрицательных воспоминаний, связанных с гемофилией (таких как госпитализация) во время их молодости.
3. Для улучшения качества жизни и сохранения независимости предписывается адаптация дома или на работе и адекватный график лечения боли.
4. Социальный работник, медсестра, врач и / или психолог по гемофилии должны оказывать активную психологическую поддержку.

2.8 Болезнь фон виллебранда и редкие нарушения крови

1. ВФГ принимает на себя обязательство обеспечивать поддержку больным, их семьям и практикующим врачам по поводу наследственных нарушений крови и лечение многих таких больных в центрах по лечению гемофилии.
2. Целью этого руководства является лечение гемофилии. Недавние публикации, в которых обсуждаются принципы диагностики и лечения болезни фон Виллебранда (БФВ) и редкие нарушения крови, включают в себя:
 - Лечение болезни фон Виллебранда: руководство от Ассоциации врачей Британских центров по лечению гемофилии: Гемофилия 2004;10(3):218.231.
 - Диагностика, оценка и лечение болезни фон Виллебранда Публикация № 08-5832 Министерства здравоохранения и социальных служб США, Национального Института Сердца, Лёгких и Крови и Национального Института Здоровья США (НИЗ), декабрь 2007. www.nhlbi.nih.gov

- Болезнь фон Виллебранда: Вводное пособие для врача первой медицинской помощи. Дэвид Лилликрап и Паула Джеймс, Всемирная Федерация Гемофилии. Монография по лечению гемофилии № 47, январь 2009. www.wfh.org
- Редкие нарушения крови, Ф. Пейванди, Р. Кауфман, Ю. Селигсон и другие Гемофилия 2006 июль; 12 Дополненное издание: 137-42.
- Редкие нарушения свёртывания крови. Паула Болтон Мэггс, Всемирная Федерация Гемофилии, Лечение гемофилии № 39, апрель 2006. www.wfh.org

Библиография

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.

24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3): 8-12.

3 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Для того, чтобы больной получал соответствующее лечение важен правильный диагноз. Различные нарушения свёртываемости крови могут иметь очень похожие симптомы.
2. 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 в проведении лабораторного тестирования коагуляции
 - использования соответствующего оборудования и реактивов
 - обеспечения качества
3. Вы можете найти подробную информацию о технических аспектах и определённые инструкции по скрининговым тестам и анализу факторов в изданном ВФГ пособии *Диагностика гемофилии и других нарушений крови: Лабораторное пособие, второе издание* [1].

3.1 Знания и опыт в проведении лабораторного тестирования коагуляции

Принципы диагностики

1. Понимание клинических признаков гемофилии и правильности клинического диагноза.
2. Использование скрининговых тестов для определения потенциальных причин кровотечений, например, подсчёт количества тромбоцитов, длительность кровотечения (ДК); в отдельных ситуациях), и другие скрининговые тесты функциональности тромбоцитов, протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
3. Подтверждение диагноза путём анализа фактора и других соответствующих специальных исследований.

Технические аспекты

Подготовка больного к забору пробы крови

1. Перед забором крови на определение возможных нарушений крови обычно нет необходимости в воздержании от приёма пищи, хотя излишнее содержание липидов в плазме крови может негативно отразиться на результатах, получаемых на автоматизированных анализаторах.
2. Больные должны избегать лекарств, которые могут повлиять на результаты теста, таких как аспирин, который может сильно повлиять на функционирование тромбоцитов и продлить время / закрытие кровотечения.

3. Непосредственно перед венепункцией больным следует избегать интенсивных физических упражнений.
4. Если больной подвергается особому стрессу из-за процедуры забора проб крови, то уровни фактора FVIII и фактора фон Виллебранда могут быть временно повышены.

Взятие проб крови

1. Пробы крови следует собирать в соответствии со стандартными методическими указаниями [2].
2. Пробы предпочтительно собирать вблизи лаборатории, чтобы обеспечить их быструю транспортировку.
3. Пробы нужно тестировать в течение четырёх часов с момента сбора.
4. Результаты тестов могут изменяться в зависимости от условий хранения проб. Повышенные температуры (>25°C) могут со временем привести к потере активности фактора FVIII, в то время как хранение в холоде (2-8°C) ведёт к холодовой активации. Поэтому пробы следует держать при температурах между 20°C и 25°C где это возможно, но в течение не более четырёх часов.
5. Венепункция должна быть чистой, причём проба должна отбираться в течение одной минуты после установки жгута без длительного застоя крови в венах.
6. Кровь следует забирать в пластмассовый шприц или вакуум-содержащие системы отбора проб крови. Игла должна быть 19-21 калибра для взрослых и 22-23 калибра для маленьких детей. Отбор проб через периферические венозные катетеры или негепаринизированные центральные венозные катетеры может быть успешным для многих тестов гемостаза.
7. Для тестов по свёртываемости крови следует избегать взятия проб крови из постоянного катетера.
8. Следует также избегать вспенивания проб крови. Зачастую бывает полезно отказаться от первых 2 мл взятой крови.
9. Пробы следует собирать в цитратные пробирки, содержащие от 0,105 молей до 0,109 молей (с3.2%) водного раствора дигидрата тринатрийцитрата, поддерживая соотношение крови к цитрату 9:1. Если пробирка содержит менее 80% необходимого объёма, то это может отрицательно отразиться на результатах. Более высокие концентрации 3,8% тринатрийцитрата уже больше не рекомендуются.
10. Быстрое и правильное перемешивание с раствором цитрата следует производить путём осторожного переворачивания пробирки.
11. Если пробы крови невозможно обработать в течение четырёх часов со времени сбора, то бедную тромбоцитами плазму можно заморозить при температуре -30°C и хранить в течение нескольких недель, или до шести месяцев, если их хранить при температуре -70°C [3]. Хранение при температуре -20°C обычно не адекватно.
12. Замороженные пробы следует быстро оттаивать в течение четырёх-пяти минут при температуре 37°C, чтобы избежать образования криопреципитата.

Подготовка бедной тромбоцитами плазмы (БТП)

1. БТП следует готовить в соответствии со стандартными методиками. (CLSI 2008a)
2. БТП готовят центрифугированием пробы размером как минимум 1700 грамм, по меньшей мере, в течение 10 минут при комнатной температуре (то есть не в замороженном виде).
3. До проведения тестов БТП можно хранить при комнатной температуре (20°C–25°C).
4. Плазму, которая гемолизировала во время сбора и обработки, анализировать нельзя.

Определение конечного этапа свёртывания крови

1. Во многих лабораториях теперь есть своего рода полуавтоматизированные или полностью автоматизированные анализаторы свёртываемости. Точное определение конечного этапа свёртывания с использованием ручных методов требует значительного опыта, особенно, если время свёртывания увеличено или если концентрация фиброгена низкая, а сгусток крови жидкий и тонкий.
2. Во время наблюдения при ручном тестировании пробирку следует слегка наклонить до угла 90° каждые пять секунд три раза. Между наклонами пробирку нужно погружать в водяную баню температурой 37°C.

Скрининговые тесты

1. Для скрининга больных с подозрением на нарушение свертывания крови [4], могут использоваться такие тесты как подсчёт тромбоцитов, тест на длительность кровотечения (ДК), протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

ТАБЛИЦА 3-1 - ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ

ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОЗ	ПТВ	АЧТВ*	ДК	ПОДСЧЁТ ТРОМБОЦИТОВ
Заболевания нет	Нормальное	Нормальное	Нормальная	Нормальный
Гемофилия А или В**	Нормальное	Увеличенное*	Нормальная	Нормальный
БФВ	Нормальное	Нормальное или увеличенное*	Нормальная или увеличенная	Нормальный или сниженный
Дефект тромбоцитов	Нормальное	Нормальное	Нормальная или увеличенная	Нормальный или сниженный

*Результаты измерений АЧТВ сильно зависят от лабораторного метода, используемого для анализа.

**Та же самая схема может иметь место в присутствии факторов FXI, FXII, болеутоляющих препаратов, или дефиците высокомолекулярного кининогена.

2. Тесту на длительность кровотечения не хватает чувствительности и специфичности, а, также, в зависимости от техники его выполнения, он может привести к погрешностям. Поэтому предпочтительно проводить другие тесты функциональности тромбоцитов такие как агрегатометрия тромбоцитов, где такой тест доступен [5,6].
3. На основе результатов этих тестов можно частично установить категории нарушения крови и использовать их в качестве руководства для дальнейших анализов (см. Таблицу 3-1, ниже).
4. Эти скрининговые тесты могут не обнаружить отклонения у больных с легкими формами нарушения крови, а также некоторые дефекты функциональности тромбоцитов, дефицит фактора FXIII, и такие редкие дефекты фибринолиза, которые могут быть связаны с тенденциями кровотечений.

Корректировочные анализы

1. Корректировочные анализы или анализы методом смешивания с использованием пулов нормальной плазмы (ПНП) помогут определить из-за чего увеличивается время свёртывания из-за дефицита фактора или из-за циркулирующих антикоагулянтов ингибиторов. Корректировочные анализы плазмы с дефицитом факторов FVIII/ FIX можно использовать для определения дефицитов отдельных факторов, если не доступен анализ на определение факторов свёртывания крови.

Анализ на определение фактора свёртывания крови

1. Анализ на определение фактора свёртывания крови требуется в следующих ситуациях:
 - Для определения диагноза
 - Для наблюдения за лечением
 - Лабораторное наблюдение за концентратами фактора свёртывания возможно путём измерения уровней фактора свёртывания до и после вливания.
 - Замедленный, чем ожидаемый, возврат к норме и / или сниженный период полувыведения влитого фактора свёртывания могут быть ранними предупреждениями о наличие ингибиторов.
 - Для проверки качества криопреципитата
 - Для контроля качества продукта в криопреципитате полезно проверять концентрацию фактора FVIII.
2. Фенотипным тестам не хватает чувствительности и специфичности, чтобы выявить носителей. Некоторые облигатные носители могут иметь нормальное соотношение факторов FVIII:C/ VWF:Ag. Генотипные тесты являются более точными методами выявления носителей и поэтому рекомендуются.
3. Одноступенчатые анализы, основанные на АЧТВ, являются наиболее часто используемыми методами. Важны следующие особенности этого анализа:
 - В плазме с дефицитом факторов FVIII и FIX должны полностью отсутствовать факторы FVIII и FIX соответственно, т.е. она должна содержать < 1 МЕ/дл и иметь нормальные уровни других факторов свёртывания.

- Референтную / калибровочную плазму, промышленно изготовленную или приготовленную по месту, следует калибровать в международных единицах измерения (например, согласно соответствующего международного стандарта ВОЗ).
- Для действительного анализа потребуется, по крайней мере, три различных раствора референтной плазмы и испытательной пробы.
- Использование одного раствора испытательного образца значительно снижает точность анализа и может привести к получению абсолютно неточных результатов в присутствии некоторых ингибиторов.
- При анализе испытательных проб от больных со средней и тяжелой гемофилией может потребоваться удлиненная или отдельная калибровочная кривая. Простое удлинение калибровочной кривой путем экстраполяции без анализа дополнительных растворов калибровочной плазмы неприемлемо.
- Когда для диагноза используется одноступенчатый анализ, некоторые больные с генетически подтвержденной гемофилией А средней тяжести могут иметь нормальную активность фактора FVIII, но сокращенную активность при хромогенном и двухступенчатом анализе факторов свёртывания крови. Обратное может также иметь место. Это означает, что для обнаружения всех форм гемофилии А средней тяжести необходимо несколько видов анализов фактора FVIII [7,8].

Испытание ингибиторов

1. Когда наблюдается увеличенное АЧТВ, которое полностью не корректируется при смешивании плазмы больного с ПНП, то нужно подозревать наличие какой-то формы ингибитора.
2. Наиболее часто встречаемые функциональные ингибиторы гемостаза антикоагулянты волчанки (АВ), которые не направлены против отдельных факторов свёртывания и которые следует исключать.
3. Результаты испытаний АЧТВ на смесях испытательной и нормальной плазмы бывает трудно интерпретировать, особенно из-за того, что при приобретенной гемофилии может первоначально происходить полная корректировка АЧТВ в присутствии сильного антитела к фактору FVIII.
4. Многие ингибиторы фактора FVIII, которые возникают на фоне заместительной терапии у больных гемофилией А, показывают характерную картину:

длительность АЧТВ смеси плазмы больного и ПНП средняя т.е. между длительностями АЧТВ двух материалов, и удлиняется, если смесь инкубировать при температуре 37°C в течение 1-2 часов.

5. Подтверждение того, что ингибитор направлен против отдельного фактора свёртывания, требует анализа специфического ингибитора.
6. **Модификация Ниджмегена для анализа ингибитора фактора FVIII предлагает более повышенную специфичность и чувствительность, чем основной анализ Бетезда (Уровень 1) [9,10]**
7. Модификация выполняется следующим образом:
 - Накопленный ПНП (обеспечивающий фактор FVIII) перемешивают с испытательной плазмой и инкубируют при температуре 37°C.
 - После двух часов остаточный фактор FVIII измеряется сравнением с фактором FVIII в контрольной смеси, состоящей из накопленного ПНП и плазмы с дефицитом фактора FVIII, которая инкубировалась вместе с испытательной смесью.
 - Остаточный фактор FVIII преобразуется в единицы ингибитора, используя график в полупологарифмическом масштабе остаточного фактора FVIII против условного обозначения ингибитора, который строится на предположении, что 100% остатка = 0 ЕБ/мл ингибитора, а 50%=1,0 ЕБ/мл (последнее является международно согласованной условной единицей для определения активности ингибитора, ЕБ=единица Бетезда).
 - Когда активность остаточного фактора FVIII <25%, плазму больного следует после разбавления повторно протестировать во избежание недооценки силы ингибитора.
 - Титр ингибитора ≥ 0.6 ЕБ/ мл следует принимать как клинически значимый [11].

Обученный персонал

1. Даже самые простые скрининговые тесты свёртываемости крови сложны по своей природе.
2. Лабораторный учёный / технолог, занимающийся коагуляцией, должен иметь глубокое понимание тестов для того, чтобы получать точные результаты.
3. В некоторых случаях, может быть полезно иметь лабораторного учёного / технолога, который прошёл обучение в специализированном центре.

3.2 Использование правильного оборудования и реактивов

1. Оборудование и реактивы являются главными инструментами любой лаборатории. Для точного лабораторного тестирования необходимо следующее:

Оборудование

1. Водяная баня температурой $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
2. Хороший источник света, расположенный возле водяной бани для точного наблюдения образования сгустка.
3. Секундомеры.
4. Автоматические пипетки (с фиксированным или изменяемым объёмом), которые могут забирать точно 0,1 мл и 0,2 мл
5. Чистые испытательные пробирки из натриевого стекла (7.5 см x 1.2 см) для тестов по коагуляции. Где это возможно, вторичного использования любой стеклянной посуды следует избегать, если конечно можно продемонстрировать, чтобы используемый процесс не оказывает влияния на результаты тестов. Пластмассовую посуду, используемую в анализаторах коагуляции, повторно использовать нельзя.
6. В настоящее время растёт число полуавтоматических и полностью автоматических измерителей коагуляции. Во многих случаях это оборудование имеет следующие преимущества:
 - Точность измерения конечного этапа свёртывания крови
 - Улучшенную точность результатов тестов.
 - Возможность выполнения множества анализов, основанных на сгустке крови.
 - Снижение ошибок наблюдения (конец реакции типично измеряется электромеханически или фотоэлектрически).
 - Использование (прозрачных) пластиковых кюветов из полистирола вместо стеклянных пробирок.
7. Всё оборудование, требующее технического обслуживания, следует держать в хорошем рабочем состоянии.
 - При покупке оборудования, следует предусмотреть, и обеспечить, ресурсы для регулярного технического обслуживания оборудования специалистом от компании-производителя.
 - Пипетки следует проверять на точность поставки пробы / реактива.
 - Водяные бани, холодильники и морозилки должны подвергаться регулярным проверкам на правильность температуры.

8. При условии соблюдения хороших лабораторных практик хорошие результаты можно получить, используя основное оборудование. Эти навыки можно затем адаптировать к более автоматизированной технологии.

Выбор коагулометров

1. Многие анализаторы коагуляции поставляются в виде комплекта, включающегося в себя измерительный прибор и реактив, при этом оба компонента могут влиять на получаемые результаты. Этот факт нужно принимать во внимание при оценке и выборе системы. Другие важные вопросы, которые нужно принять во внимание это:
 - типы тестов, которые необходимо выполнить, рабочую нагрузку, а также последовательность операций, в лаборатории
 - операционные требования (энергия, пространство, влажность, температура, и т.д.)
 - требования к техобслуживанию и реагирование на поломку
 - пропускная способность и набор анализов
 - затраты
 - возможность комбинирования с реактивами от других производителей
 - другие программируемые анализы
 - сравнимость результатов, полученных на основном анализаторе, с любыми другими резервными методами
 - совместимость с пробирками по забору проб крови и контейнерами для хранения плазмы, используемыми на месте.
 - оценка техники безопасности (механической, электрической, микробиологической)
 - наличие соответствующего обучения
2. Для этого требуется наличие информации об эксплуатационных характеристиках систем. Эти данные можно получить из разных источников, включая опубликованную литературу и данные завода-изготовителя, кроме этого может потребоваться какая-то форма местной оценки. Аспекты, которые следует учитывать это:
 - точность теста с отклонением <3% от коэффициента вариации для скрининговых тестов и <5% для анализов факторов.
 - стоимость предстоящих работ
 - мешающие вещества
 - стабильность реактивов на бортовом анализаторе
 - совместимость с другими методами
 - идентификация пробы

- обработки данных, компьютерные программы и контроль качества
 - необходимое обучение
 - надежность
3. Описание оценки анализаторов коагуляции содержится в ряде опубликованных руководств и рекомендаций [12,13].

Реактивы

1. Практика показывает целесообразность обеспечения непрерывности поставок выбранного реактива и уделения внимания бесперебойности поставок партий и длительности сроков хранения. Этого можно добиться, попросив поставщика по возможности снабжать лабораторию одинаковыми партиями реактивов.

2. Переход на другой источник материалов не рекомендуется, за исключением случаев, когда возникают проблемы с поставками или получением сомнительных результатов анализов. Другие марки могут иметь совершенно разную чувствительность и поэтому их нельзя использовать одновременно.
3. Необходимо следовать инструкциям, прилагаемым к реактивам.
4. Особое внимание следует уделять стабильности реактива. После восстановления или оттаивания реактива для суточного использования, потенциально, его качество может со временем снижаться в зависимости от условий хранения и использования.
5. После того, как принято решение о проведении соответствующих тестов и реактивов, было бы идеально определить нормальные / референтные диапазоны, и обязательно учесть условия, используемые на месте.

3.3 Обеспечение качества

1. Обеспечение качества (ОК) – это обобщающий термин, используемый для описания всех мер, предпринимаемых для обеспечения надежности лабораторных тестов и отчетов о них.
2. ОК охватывает все аспекты процесса диагностики от забора, подготовки и анализа проб, и внутреннего контроля качества вплоть до составления отчета о результатах и доведения его до лечащего врача.
3. Все, участвующие в этом процессе, отвечают за правильность выполнения процедур.

Внутренний контроль качества (ВКК)

1. ВКК используется для того, чтобы установить, выполняется ли серия методов и процедур единообразно в течение определенного периода времени.
2. Меры ВКК принимаются для того, чтобы обеспечить достаточную надежность результатов лабораторных исследований для принятия клинического решения, наблюдения за терапией и диагностики гемостатических отклонений.
3. ВКК особенно полезен для определения степени точности отдельного метода.
4. Для скрининговых тестов гемостаза следует регулярно включать пробы нормальной плазмы и плазмы с отклонениями. Со всеми партиями тестов нужно включать, по меньшей мере, один уровень проб ВКК.

Внешняя оценка качества (ВОК)

1. Для проверки эффективности систем ВКК, используемых на месте, лабораториям настоятельно рекомендуется участвовать в программе внешней оценки качества (ПВОК).
2. ПВОК помогает определить степень соответствия между результатами, полученными данной лабораторией, и результатами других лабораторий.
3. Участие в такой программе помогает укрепить доверие между лабораторией и её пользователями.
4. Международная программа внешней оценки качества (IEQAS) Всемирной организации по здравоохранению создана специально для удовлетворения нужд центров по лечению гемофилии во всем мире. Эта программа включает анализы по диагностике и контролю кровотечений. Подробности этой программы, которая работает совместно с Британской национальной службой внешней оценки качества тестов по коагуляции крови в Шеффилде, Англия, можно получить в ВФГ [14].
5. Кроме того, существуют другие государственные и международные программы оценки качества.
6. Для того, чтобы лаборатория могла достигать высокого уровня надежности результатов и успешно участвовать в программе ВОК, она должна иметь доступ к соответствующим реактивам и методикам и соответствующее число адекватно обученного персонала.

Библиография

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.
9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.

4 ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

4.1 Концентраты фактора свёртывания

1. Для лечения гемофилии и других нарушений крови, передающихся по наследству, ВФГ настоятельно рекомендует использование вирусно-инактивированных производных плазмы или рекомбинантных концентратов вместо криопреципитата или свежезамороженной плазмы. (Уровень 5) [1,2]
2. Исчерпывающий *Справочник оценки концентратов факторов свёртываемости крови, опубликованный ВФГ*, рассматривает факторы, которые влияют на качество, безопасность, лицензирование и оценку производных продуктов плазмы и важные принципы отбора соответствующих продуктов для лечения гемофилии [2].
3. ВФГ также публикует и регулярно обновляет *Регистр концентратов факторов свёртывания крови*, в котором перечисляются все существующие в настоящее время продукты и данные по их изготовителям [3].
4. ВФГ не отдаёт предпочтения рекомбинантам над концентратами, производными от плазмы, поэтому выбор между этими классами продуктов нужно делать в соответствие с местными критериями.
5. Ныне производимые концентраты, производные от плазмы, изготавливаемые в соответствии со стандартами Правил производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), имеют образцовые характеристики безопасности, что касается вирусов с липидной (жировой) оболочкой, таких как ВИЧ и вируса гепатита С.
6. Безопасность препаратов является результатом усилий, предпринимаемым по нескольким направлениям:
 - Совершенствование отбора доноров (исключение доноров с риском носителя)
 - Совершенствование скрининговых тестов сданной донорами крови, включая тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAT)
 - Тип и количество мер, предпринимаемых в процессе инактивации и / или ликвидации вирусов.
7. Существует риск передачи прионовых заболеваний через производные продукты плазмы. В отсутствие надёжного скринингового теста для болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD) и проверенных методов инактивации приона vCJD при изготовлении препаратов, эта проблема в настоящее время решается путём исключения плазмы всех доноров, у которых есть риск наличия заболевания. В этой сфере продолжает появляться новая информация, поэтому те, кто вовлечён в принятие решения относительно выбора концентратов свёртывания крови для больных гемофилией, должны быть постоянно осведомлены о нынешних научных рекомендациях.

Выбор продукта

При выборе концентратов, производных от плазмы, следует учитывать как качество плазмы, так и процесс её изготовления. Два вопроса заслуживают особого внимания:

- Чистота продукта
- Инактивация / ликвидация вируса

Чистота

1. Чистота концентрата означает процентное содержание желаемого составляющего (например, фактора FVIII), по отношению к другим присутствующим составляющим.
2. Универсально согласованной классификации продуктов на основе их чистоты не существует.
3. Концентраты на рынке сильно отличаются друг от друга по своей чистоте.
4. Некоторые продукты имеют высокую или очень высокую чистоту на одной стадии изготовления, но далее они стабилизируются альбумином, который снижает их окончательную чистоту. Короче говоря, продукты с высокой чистотой обычно имеют низкий производственный выход. Эти концентраты поэтому более дорогие.
5. Концентраты с низкой чистотой могут привести к аллергической реакции [4,5]. Больные, которые неоднократно испытывают это при использовании определённого препарата, могут извлечь пользу от введения антигистамина непосредственно перед вливанием концентрата или использования концентрата более высокой чистоты.
6. Концентраты фактора FVIII, производные от плазмы, могут содержать различное количество фактора Виллебранда (БФВ). Поэтому если такой концентрат используется для лечения БФВ [6], важно установить содержание в препарате фактора БФВ (путём измерения активности кофактора ристоцетина).
7. **Для лечения дефицита фактора FIX, продукт, содержащий только фактор FIX, будет более подходящим, чем концентраты протромбинового комплекса, которые могут также содержать другие факторы свёртывания, такие как II, VII и X, некоторые из которых могут активироваться во время изготовления. Продукты, содержащие активированные факторы свёртывания, могут predispose к тромбозам (Уровень 2) [7,8]**
8. Доказательств о влиянии чистоты продуктов на вирусную безопасность продуктов нет, поэтому для ликвидации вирусов продолжают приниматься адекватные меры.

Инактивация / ликвидация вирусов

1. Инактивация вирусов во время изготовления является самым важным методом, который

способствует безопасности концентратов производных плазмы [9].

2. Существует растущая тенденция внедрения двух определённых шагов снижения присутствия отдельных вирусов в процессе изготовления концентратов.
 - Термообработка обычно эффективна против широкого круга вирусов с липидной оболочкой или без неё, включая ВИЧ-инфекцию и вирусы гепатитов А, В, и С.
 - Обработка растворителями / дезинфицирующими средствами эффективна против вирусов гепатитов В и С и ВИЧ-инфекции, но не деактивирует вирусы без липидной оболочки, такие как вирус гепатита А.
3. Некоторые вирусы (такие как человеческий парвовирус В19) относительно устойчивы к обоим процессам обработки. Ни один из нынешних методов не способен деактивировать прионы.
4. Для удаления вирусов малого размера, таких как парвовирус можно использовать нано (ультра) фильтрацию, однако, методы фильтрации в настоящее время не устраняют риска передачи вируса [10].
5. Препарат, изготовленный по технологии, в которую включены два процесса по снижению вируса, не следует автоматически считать лучше того, который был подвергнут лишь одному специальному процессу инактивации вируса.
6. Если используется технология лишь с одним процессом инактивации, этот процесс желательно должен инактивировать вирусы как с липидной оболочкой, так и без неё.

Концентраты фактора FVIII

1. Концентраты фактора FVIII являются предпочтительными для лечения гемофилии типа А.
2. Все продукты, производные от плазмы, и в настоящее время существующие на рынке, перечислены в *Регистре концентратов факторов свёртывания* [3], публикуемом ВФГ. Смотрите подробное описание продуктов во вкладыше.

Дозировка / применение

1. Флаконы с концентратом фактора имеются в наличии с дозами приблизительно от 250 до 3000 единиц в каждом.

2. **В отсутствии ингибитора, каждая единица фактора FVIII на килограмм веса тела, введённая внутривенно, поднимает уровень фактора FVIII плазмы приблизительно на 2 МЕ/дл. (Уровень 4) [11]**
3. Период полувыведения фактора FVIII составляет приблизительно 8-12 часов.
4. **Чтобы рассчитать дозу, уровень фактора больного следует измерять после вливания каждые 15 минут. (Уровень 4) [11]**
5. Доза рассчитывается путём умножения веса больного в килограммах на желаемый прирост активности фактора в МЕ/дл., умноженный на 0,5.
Например: 50 кг × 40 (МЕ/дл. желаемый прирост активности фактора) × 0,5 = 1000. См. таблицы на страницах 71 и 72, где указан примерный уровень фактора и продолжительность замещения, необходимые для определённого типа кровоизлияния.
6. **Фактор FVIII следует вливать путём медленной внутривенной инфузии со скоростью, не превышающей 3 мл в минуту для взрослых и 100 единиц в минуту для маленьких детей, или как указано на информационном листке препарата (Уровень 5) [12]**
7. Последующие дозы следует в идеале основывать на периоде полувыведения фактора FVIII и на возврате к норме отдельного больного при использовании специфического продукта.
8. Хотя после восстановления, многие продукты проявляют продолжительную стабильность после восстановления препарата лучше всего использовать весь флакон с фактором FVIII.
9. **Непрерывная инфузия помогает избежать пиков и падений, поэтому некоторые считают его наилучшим и наиболее удобным способом введения. Однако, за больными нужно часто наблюдать в случае отказа насоса. (Уровень 3) [13,14]**
10. Непрерывная инфузия может привести к сокращению общего количества используемых концентратов факторов свёртывания и может быть более рентабельным для больных с тяжёлой гемофилией [15]. Однако, сравнение рентабельности может зависеть от доз, используемых для непрерывных и периодических струйных инфузий [16].
11. Дозы для непрерывных вливаний регулируются на основе частых анализов фактора и расчёта чистоты. Поскольку концентраты фактора FVIII очень высокой чистоты стабильны в растворах

для внутривенных инъекций, по крайней мере, в течение 24-48 часов при комнатной температуре с потерей менее 10% эффективности, то непрерывное вливание возможно в течение такого же количества часов.

Концентраты фактора FIX

1. Концентраты фактора FIX являются предпочтительными для лечения гемофилии типа В.
2. Все продукты, производные от плазмы, в настоящее время существующие на рынке, перечислены в *Регистре концентратов факторов свёртывания* [3], публикуемом ВФГ. Смотрите подробное описание продуктов во вкладыше.
3. Концентраты фактора FIX делятся на два класса:
 - Чистые концентраты фактора FIX, которые могут быть продуктами, производными от плазмы, или рекомбинантами.
 - Концентраты фактора FIX, которые кроме того содержат факторы II, VII, IX и X, также известные как концентраты протромбинового комплекса (КПК), используются редко.
4. **Когда это возможно, то для лечения гемофилии типа В предпочтительно использовать чистые концентраты фактора FIX вместо КПК (Уровень 2) [7,8], особенно в следующих случаях:**
 - Хирургической операции
 - Заболеваниях печени
 - Продолжительной терапии с использованием высоких доз
 - Перенесённом тромбозе или известной тенденции к тромбозу
 - Сопутствующее использование лекарственных препаратов, которые известны как потенциально ведущие к тромбозу, включая антифибринолитические средства.
5. Чистые препараты фактора FIX не несут собой рисков развития тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), которые могут произойти при больших дозах КПК.

Дозировка / применение

1. Флаконы с концентратами фактора имеются в наличии с дозами от 250 до 2000 единиц в каждом.
2. **В отсутствии ингибитора, каждая единица фактора FIX на килограмм веса тела, вливаемая внутривенно, поднимет уровень фактора FIX плазмы приблизительно на 1 МЕ/дл. (Уровень 4) [11]**

3. Период полувыведения фактора FVIII составляет приблизительно 18-24 часа.
4. **Чтобы подтвердить рассчитанную дозу, уровень фактора FIX больного следует измерять после вливания каждые 15 минут. (Уровень 4) [11]**
5. С рекомбинантом фактора FIX (rFIX) скорость выздоровления ниже, чем с препаратами, производными плазмы крови, вследствие того, что каждая единица фактора FIX на килограмм веса тела будет повышать активность фактора FIX приблизительно на 0,8 МЕ/дл. у взрослых и 0,7 МЕ/дл. у детей в возрасте до 15 лет. Причина медленного выздоровления от rFIX пока полностью не ясна [17].
6. Доза рассчитывается путём умножения веса больного в килограммах на желаемый уровень фактора.

Например: 50 кг × 40 (МЕ/дл. желаемого уровня) = 2000 единиц фактора FIX, производного от плазмы. Для расчёта фактора rFIX, дозировка должна быть $2000 \div 0.8$ (или 2000×1.25) = 2500 единиц для взрослых и $2000 \div 0.7$ (или 2000×1.43) = 2860 единиц для детей. См. Таблицы на страницах 71 и 72, где указан примерный уровень фактора и продолжительность

замещения, необходимые для определённых типов кровоизлияния.

7. Концентраты фактора FIX следует вливать путём медленной внутривенно инъекции со скоростью, не превышающей 3 мл в минуту для взрослых и 100 единиц в минуту для маленьких детей, или как указано на информационном листке препарата (Уровень 5) [12].
8. Если используются, КПК обычно вливаются в два раза медленнее. См. Инструкции на информационном листке продукта. (Уровень 2) [18]
9. Очищенные концентраты фактора FIX можно также вводить путём непрерывного вливания (как и концентраты фактора FVIII).
10. При вливании концентратов фактора FIX у больных с ингибиторами фактора FIX могут возникать аллергические реакции. Для таких больных может потребоваться использование гидрокортизона [19]. Переход на концентрат фактора свёртывания другой марки может иногда облегчить симптомы.

4.2 Другие продукты плазмы

1. ВФГ поддерживает предпочтительное использование концентратов фактора свёртывания вместо криопреципитата или свежемороженой плазмы (СЗП) ввиду беспокойств по поводу их качества и безопасности. Однако, ВФГ признает реальность и тот факт, что они до сих пор используются в странах, где они являются единственными имеющимися в наличии и доступными по средствам вариантами лечения. (Уровень 5) [1,2]
2. Криопреципитат и СЗП не подвергаются процедурам инактивации вирусов (таким как термообработка или обработка растворителями / дезинфицирующими средствами), что ведёт к повышению риска передачи вирусных патогенов, который может быть значительно высоким при неоднократных вливаниях [1].
3. Для максимального снижения риска передачи вирусных патогенов можно предпринять определённые шаги, включая следующие:
 - Карантин плазмы до тех пор, пока донор не будет протестирован или даже повторно протестирован на наличие антител к ВИЧ инфекции, гепатиту С и австралийский антиген (HBsAg) – практика, которую трудно внедрить в странах,

где пропорции доноров, повторно сдающих кровь, низкие.

- Тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAT) для обнаружения вирусов – технология, которая потенциально имеет большее отношение к изготовлению криопреципитата, чем к концентратам фактора, поскольку последние подвергаются процессам вирусной инактивации [20].

4. Аллергические реакции чаще всего встречаются после вливания криопреципитата, чем концентрата [21].

Свежемороженая плазма (СЗП)

1. Поскольку СЗП содержит все факторы свёртывания, её иногда используют для лечения дефицита факторов свёртывания.
2. Для лечения гемофилии типа А вместо СЗП предпочтительно использовать криопреципитат. (Уровень 4) [22]
3. Из-за беспокойств по поводу безопасности и качества СЗП, её использование не рекомендуется, если этого можно избежать (Уровень 4) [23]. Однако, поскольку СЗП и криосупернатантная

плазма содержат FIX, их можно использовать для лечения гемофилии В в странах, которые не могут себе позволить использования концентратов фактора FIX, производных от плазмы.

4. Если есть возможность использовать какие-то формы обработки для уничтожения вирусов в пакетах с СЗП (включая обработку растворителями / дезинфицирующими средствами), то рекомендуется использовать обработанные пакеты. Однако, обработка для уничтожения вирусов может повлиять на факторы свёртывания. Широкомасштабная подготовка пула плазмы, обработанной растворителями / дезинфицирующими средствами, показала, что при этом снижается пропорция самых больших мультимеров ФВ (фактора Виллебранда) [24,25].

Дозировка / применение

1. Один миллилитр свежемороженой плазмы содержит 1 единицу активности фактора.
2. Только с СЗП обычно трудно достичь уровней фактора FVIII выше 30 МЕ/дл.
3. Уровни фактора FIX выше 25 МЕ/дл достичь трудно. **Приемлемая стартовая доза 15–20 мл/кг. (Уровень 4) [22]**

Криопреципитат

1. Криопреципитат готовят путём медленного оттаивания свежемороженой плазмы (СЗП) при

температуре 4°C в течение 10-24 часов. Она становится нерастворимым преципитатом и отделяется центрифугой.

2. Криопреципитат содержит значительное количество фактора FVIII (примерно 3-5 МЕ/дл), БФВ, фибриногена, и фактора FXIII, *но не содержит факторов FIX or FXI*. Полученный продукт, всплывающий на поверхность, называется криосупернатантная плазмой и содержит другие факторы свёртывания такие как VII, IX, X и XI.
3. **Ввиду беспокойств по поводу безопасности и качества криопреципитата, его использование при лечении врождённых нарушений крови не рекомендуется, и может быть оправдано только в ситуациях, когда нет в наличии концентратов факторов свёртывания (Уровень 4) [1,22,26]**
4. Хотя здесь даётся описание мелкомасштабного производства вирусно-инактивированного криопреципитата, мы не уверены в том, что он имеет какие-либо преимущества, с точки зрения общей вирусной безопасности или цены, над крупномасштабным производством концентратов, изготавливаемым традиционными методами [27].

Дозировка / применение

1. Доза криопреципитата, изготовленного из одной единицы СЗП (200-250 мл) может содержать 70-80 единиц фактора FVIII в объёме 30–40 мл.

4.3 Другие фармакологические средства

1. Кроме обычных концентратов факторов свёртывания другие средства могут быть очень ценными в значительном ряде случаев. Они включают:
 - десмопрессин
 - транексамовую кислоту
 - эпсилон аминокaproновую кислоту

Десмопрессин (DDAVP)

1. Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, также известный как DDAVP) является синтетическим аналогом вазопрессина, который повышает уровни плазмы факторов FVIII и ФВ [28].
2. **DDAVP может быть предпочтительным для лечения больных с лёгкой или средней степенью тяжести гемофилии типа А, когда фактор FVIII можно поднять до соответствующего**

терапевтического уровня, поскольку при этом можно избежать затрат и потенциальных опасностей использования концентратов факторов свёртывания (Уровень 3) [28,29]

3. Десмопрессин *не влияет на уровни фактора FIX* и не представляет собой ценности для лечения гемофилии типа В.
4. **До терапевтического использования следует проверить реакцию каждого больного, поскольку реакции отдельных людей сильно отличаются. Реакция на интраназальный десмопрессин сильно варьирует и поэтому менее предсказуема. (Уровень 3) [28,29]**
5. **DDAVP особенно полезен для лечения или предупреждения кровотечений у носителей гемофилии. (Уровень 3) [30]**

6. **Хотя DDAVP не лицензирован для использования при беременности, есть доказательства, что его можно безопасно использовать во время родов и в послеродовой период при нормальной беременности. Его использования следует избегать при преэклампсии и эклампсии из-за уже высокого уровня фактора ФВ. (Уровень 3) [31,32]**
7. Очевидные преимущества DDAVP над продуктами плазмы – это более низкая цена и отсутствие каких-либо рисков передачи вирусных инфекций.
8. DDAVP может быть полезным для контроля кровотечений и сокращения длительности кровотечений, связанных с нарушениями гемостаза, включая некоторые врождённые нарушения тромбоцитов.
9. Решение об использовании DDAVP должно основываться как на исходных концентрациях фактора FVIII, достигаемом приросте, и требуемом времени лечения.

Дозировка / применение

1. Хотя десмопрессин большинству больных вводится подкожно, его также можно вводить путём внутривенного вливания или в виде носового спрея. Важно выбрать правильный препарат десмопрессина, поскольку некоторые препараты с низкими дозами используются для других медицинских целей.
2. Соответствующий препарат включает в себя:
 - 4 µg/мл (микрограмм на мл) для внутривенного использования
 - 15 µg/мл для внутривенного и внутрикожного использования
 - 150 µg на измеренную дозу для носового спрея.
3. **Можно ожидать, что одна доза 0,3 µg /кг веса тела, вводимая внутривенно или внутрикожно, поднимет уровень фактора FVIII от трёх до шести раз. (Уровень 4) [28,33]**
4. Для внутривенного использования, DDAVP обычно растворяют, по крайней мере, в 50-100 мл физиологического солевого раствора, и вводят в виде медленного внутривенного вливания в течение 20-30 минут.
5. Пиковая реакция наблюдается приблизительно через 60 минут после введения внутривенно или подкожно.
6. **Часто вводимое неоднократное использование DDAVP в течение нескольких дней может привести к снижению реакции (тахифилаксия). Когда требуются более высокие уровни фактора в течение продолжительного времени, то могут потребоваться концентраты факторов. (Уровень 3) [34]**
7. Быстрое вливание может привести к тахикардии, гиперемии, дрожанию и дискомфорту в области брюшной полости.
8. **Взрослому впрыскивать по одной дозе интраназального спрея по 1,5 мг/мл в каждую ноздрю. Для больных с весом тела меньше 40 кг, достаточно одной дозы в одну ноздрю. (Уровень 4) [35,36]**
9. Хотя внутринозовые препараты доступны, некоторые больные находят их трудными в использовании, поэтому они могут быть менее действенными, чем если бы препараты вводились подкожно.
10. **В результате противомочегонной активности могут возникать проблемы с задержкой воды и гипонатриемия. При введении неоднократных доз, следует измерить осмоляльность плазмы или концентрацию натрия (Уровень 4) [28,37]**
11. У большинства взрослых гипонатриемия обычно не встречается.
12. **Из-за задержки воды DDVAP следует осторожно использовать для маленьких детей. Он противопоказан для детей младше двух лет, которые могут быть особо подвержены риску припадков на фоне отёка мозга из-за задержки воды. (Уровень 4) [38,39]**
13. **После вливания DDAVP были случаи тромбоза (включая инфаркт миокарда). Его следует осторожно использовать для больных с историей тромбоза и с риском сердечно-сосудистого заболевания. (Уровень 4) [33]**

Транексамовая кислота

1. Транексамовая кислота является антифибринолитическим средством, которое полностью замедляет активацию плазминогена с формированием плазмина.
2. Она способствует стабильности сгустка и полезна для вспомогательной терапии при гемофилии и других нарушениях крови [40].
3. **Регулярное лечение только транексамовой кислотой для предупреждений гемартрозов при гемофилии ценности не имеет. (Уровень 4) [40]**
4. Однако, она ценна для контроля кровотечений на коже и поверхностях слизистых (например,

ротового, носового кровотечений, меноррагии). (Уровень 2) [41-43]

5. Транексамовая кислота особенно ценна при стоматологической операции и может использоваться для контроля кровотечения в полости рта, связанного с прорезанием или выпадением зубов. (Уровень 4) [42,44]

Дозировка / применение

1. Транексамовая кислота обычно дается в форме таблетки от трёх до четырёх раз в день. Её можно также вводить внутривенным вливанием от двух до трёх раз в день, кроме того она также имеется в виде жидкости для полоскания рта.
2. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота или диарея) редко могут иметь место в виде побочного эффекта, но такие симптомы обычно разрешаются, если дозу уменьшить. При внутривенном введении её нужно вводить медленно, поскольку быстрое введение может привести к головокружению и гипотонии.
3. Для педиатрического использования есть формулы в виде сиропа. Если таковой нет, то для поверхностного использования при кровотечении поврежденных слизистых можно растолочь таблетку и растворить её в чистой воде.
4. Транексамовая кислота обычно предписывается на семь дней после удаления зуба для предупреждения послеоперационного кровотечения.
5. Транексамовая кислота выводится почками, поэтому если наблюдается ухудшение работы почек, дозу необходимо уменьшить, чтобы избежать накопления токсинов.
6. *Использование транексамовой кислоты противопоказано для лечения гематурии*, поскольку её использование может предупредить растворение сгустков крови в мочеточниках, ведя к серьёзной обструктивной уропатии и потенциально к постоянной потере почечной функции.
7. Также это лекарство противопоказано при хирургических операциях на грудной клетке, где её использование может привести к нерастворимым гематомам.

8. Транексамовую кислоту можно давать одну или вместе со стандартными дозами концентратов факторов свёртывания (Уровень 4) [45]
9. Транексамовую кислоту *нельзя* давать больным с дефицитом фактора FIX, получающим концентраты протромбинового комплекса, так как это усилит риск тромбоза. (Уровень 5) [46]
10. Если предполагается необходимость лечения обоими препаратами, то рекомендуется, чтобы, со времени введения последней дозы АКПК (активированного концентрата протромбинового комплекса) и применения транексамовой кислоты прошло, по крайней мере, 12 часов. (Уровень 5) [46]
11. В отличие от этого, тромбоз менее вероятен, когда для усиления гемостаза транексамовая кислота используется вместе с фактором rFVIIa (Уровень 4) [47]

Эпсилон аминокaproновая кислота

1. Эпсилон аминокaproновая кислота (ЭАК) подобна транексамовой кислоте, но она используется не так широко, поскольку её плазма имеет более короткий период полувыведения, кроме того, она слабее и более токсичная [40].

Дозировка / применение

1. ЭАК обычно применяется для взрослых орально или внутривенно каждые четыре или шесть часов до суточного максимума 24 гр/сутки для взрослого.
2. Сиропная формула с дозой 250 мг/мл также имеется в наличие.
3. Желудочно-кишечные расстройства – это обычное осложнение; часто помогает сокращение дозы
4. Миопатия является редкой побочной реакцией, особенно наблюдаемой в связи с терапией аминокaproновой кислотой (но не при использовании транексамовой кислоты), что обычно случается после введения высоких доз в течение нескольких недель.
5. Миопатия часто болезненна и связывается с повышенными уровнями креатинкиназы и даже миоглобинурией.
6. Полное исчезновение проблемы можно ожидать при остановке лечения этим препаратом.

Библиография

1. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
2. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
3. Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
4. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamou K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
5. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
7. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
14. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
15. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
16. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and Hemostasis* 2002;87:431-5.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
19. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnessy DE, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
22. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
26. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.

28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

5 ЛЕЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

1. Кровотечения у больных гемофилией встречаются в разных местах (см. 1-2 и 1-3), для каждого из которых требуется определённое лечение.
2. Как правило, в случае обширного внутреннего кровотечения, следует проверять и корректировать

уровень гемоглобина, пока планируются другие меры. Меры гемодинамической стабильности, такие как пульс и кровяное давление, следует наблюдать по показаниям.

5.1 Кровоизлияние в сустав (гемартроз)

1. Кровоизлияние в сустав определяется как эпизод, характеризующийся быстрой потерей амплитуды движений по сравнению с исходной точкой, что связывается с любым сочетанием следующих составляющих: боли и необычного чувства в суставе, прощупываемого опухания и нагрева кожи над суставом [1].
2. Наступление кровоизлияния в суставах часто описывается больными как покалывание и сжатость внутри сустава. Эта «аура» предшествует появлению клинических признаков.
3. Ранними клиническими признаками кровоизлияния в сустав является ощущение тепла над этой зоной и дискомфорт при движении, особенно на конечных точках амплитуды.
4. Поздние симптомы и признаки включают боль в покое, опухание, чувствительность и экстремальную потерю подвижности.
5. Вторичное кровотечение определяется как ухудшение состояния при лечении, либо в течение 72 часов после остановки лечения [1].
6. Поражённый сустав – это сустав, в котором происходят три и более спонтанных кровотечений в течение 6-ти следующих друг за другом месяцев.
7. После кровоизлияния в сустав, согнутое положение обычно является наиболее удобным положением, поэтому любые попытки изменить это положение причиняет дальнейшие боли.
8. Если больной пытается предупредить движение, а сустав кажется «замёрзшим» происходит вторичный мышечный спазм.
9. Целью лечения острого гемартроза является остановка кровоизлияния в кратчайшие сроки. Желательно это сделать, сразу же после того, как больной ощутит «ауру», чем после наступления нескрываемого опухания и боли.
10. Провести клиническую оценку больного. Обычно, рентген и ультразвуковое исследование не показаны.
11. **Ввести соответствующую дозу концентрата для поднятия уровня фактора у больного в зависимости от ситуации (см. Таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 2) [2-5]**

ТАБЛИЦА 5-1 – ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГЕМАРТРОЗА [1]

Отличная	Полное облегчение боли в течение 8 часов и / или полное исчезновение признаков кровоизлияния после первоначальной инъекции и отсутствие необходимости в дальнейшей заместительной терапии в течение 72 часов.
Хорошая	Значительное облегчение боли и / или улучшение признаков кровоизлияния в течение приблизительно 8 часов после одной единственной инъекции, но есть необходимость во введении более одной дозы заместительной терапии в течение 72 часов для полной регрессии.
Умеренная	Умеренное облегчение боли и/или улучшение признаков кровоизлияния приблизительно в течение 8 часов после первоначальной инъекции, но есть необходимость в более одной инъекции в течение 72 часов, но без полной регрессии.
Отсутствие реакции	Никакого улучшения или минимальное улучшение, или ухудшение состояния, приблизительно в течение 8 часов после первоначальной инъекции.

Примечание: Вышеуказанные определения лечения острого гемартроза относятся к больным с гемофилией с отрицательными ингибиторами. Эти определения могут изменяться для больных с положительными ингибиторами, получающих препараты с шунтированным механизмом действия, или больных, которые получают концентраты факторов с удлинённым периодом полувыведения.

12. Определения, перечисленные в Таблице 5-1, рекомендуются для оценки реакции на лечение острого гемартроза [1].
13. **Дать указания больному избегать ношения тяжестей, наложить тугую повязку и приподнять поражённый сустав (Уровень 3) [4]**
14. Предусмотреть иммобилизацию сустава шиной до исчезновения боли.
15. Вокруг сустава можно прикладывать холодные пакеты со льдом на 15-20 минут каждые четыре-шесть часов для облегчения боли, если это помогает. Избегать прямого контакта льда с кожей [39].
16. **Если кровотечение не останавливается, то может потребоваться второе вливание. Если необходимо, то повторить половину первоначальной дозы в течение 12 часов (гемофилия А) или 24 часов (гемофилия В). (Уровень 3) [4]**
17. Если симптомы больного продолжают более трёх дней, то может понадобиться дальнейшая оценка. Если симптомы не прекращаются, а получаемые данные не изменяются, то следует подозревать присутствие ингибиторов, септический артрит или перелом.
18. **Следует подчеркнуть, что реабилитация должна быть активной частью контроля эпизодов острых кровоизлияний в суставы (Уровень 2) [4,6,7]**
 - Как только боль и опухоль станут проходить, больного следует заставить изменить положение поражённого сустава из положения комфорта в положение функциональности, постепенно уменьшая сгиб, и пытаться достичь полного вытягивания.
 - Это следует делать как можно дальше с активным сокращением мышц. Сначала нужно оказывать щадящую пассивную помощь, а потом с осторожностью растянуть, если есть торможение работы мышцы.
 - Следует поощрять ранний активный контроль мышц для максимального снижения атрофии мышц и предупреждения хронической потери подвижности сустава.
 - Активные упражнения и проприоцептивную тренировку следует продолжать до полной амплитуды подвижности сустава, имевшейся до кровоизлияния, и восстановления функциональности и рассеивания признаков острого синовита [8].
 - Если упражнения продельваются правильно, то замещения фактора перед упражнения не требуется.

Артроцентез

1. **Использование артроцентеза (удаления крови из сустава) может рассматриваться в следующих ситуациях:**
 - кровоизлияние, напряжённый и болезненный сустав, который не показывает признаков улучшения в течение 24 часов после консервативного лечения
 - боль в суставе невозможно уменьшить
 - есть доказательство повреждения нервно-сосудистого пучка
 - необычное повышение местной или системной температуры и другие доказательства инфекции (септический артрит) (Уровень 3) [4,9,10]

2. Причиной неостанавливающегося кровоизлияния следует рассматривать присутствие ингибиторов, несмотря на адекватное замещение фактора. Присутствие ингибиторов следует исключить до попыток проведения артроцентеза.
3. Раннее удаление крови должно теоретически снизить его разрушающее воздействие на суставной хрящ [10]. Если здесь есть большое накопление крови, то это тоже уменьшит боль.
4. Артроцентез лучше всего делать после кровоизлияния в условиях строгой стерильности.
5. **Когда необходимо, артроцентез следует проводить, когда уровень фактора сохраняется, по крайней мере, на уровне 30–50 МЕ/дл. в течение 48–72 часов. Артроцентез нельзя проводить при обстоятельствах, когда такого заместительного фактора нет в наличии. В присутствии ингибиторов для этой процедуры, по мере необходимости, следует использовать другие гемостатические средства. (Уровень 3) [4]**
6. Следует использовать иглу с широким просветом, по крайней мере, 16-го калибра.
7. Сустав необходимо иммобилизовать не тугой повязкой
8. Ношения тяжестей следует избегать в течение 24–48 часов
9. Физиотерапию следует начинать как описано выше.

5.2 Мышечные кровоизлияния

1. Мышечные кровоизлияния могут произойти в любой мышце тела, обычно из-за прямого удара или внезапного растяжения.
2. Мышечное кровоизлияние определяется как эпизод кровоизлияния в мышцу, определённое клинически и / или с помощью визуализирующих исследований, обычно связанный с болью и / или опуханием и ухудшением функциональности, например, хромотой из-за кровоизлияния в заднюю часть голени [1].
3. Раннее распознавание и соответствующее лечение мышечных кровоизлияний важно для предупреждения стойкой контрактуры мышц, повторного кровоизлияния и образования псевдоопухолей.
4. Места мышечных кровоизлияний, которые связаны с повреждением нервно-сосудистого пучка, таких как глубокие группы мышц-сгибателей в конечностях, потребуют немедленного лечения, чтобы предупредить стойкое повреждение и потерю функциональности. Эти группы включают:
 - подвздошно-поясничную мышцу (риск феморально-кожного, бедренного и феморального паралича)
 - верхне-задние и глубокие задние отделы низа ноги (риск повреждения заднего большеберцового и глубокого малоберцового нерва)
 - группу мышц-сгибателей предплечья (риск ишемической контрактуры Фолькмана)
5. Кровоизлияние может также иметь место в поверхностных мышцах, таких как двуглавая мышца, задние мышцы бедра (трицепс голени), икроножная мышца, четырёхглавая мышца и ягодичные мышцы.
6. Симптомы мышечного кровоизлияния:
 - Ноющая боль в мышце
 - Удерживание конечности в положении комфорта
 - Сильная боль при растягивании мышцы
 - Боль при активном сокращении мышцы
 - Напряжение и болезненность при пальпации и возможное опухание
7. **Поднять фактор больного как можно скорее, желательно, когда больной почувствует первые признаки дискомфорта или после травмы. Если есть повреждение нервно-сосудистого пучка, поддерживать уровень от пяти до семи дней или дольше, как показывают симптомы (см. таблицы на страницах 71 и 72) (Уровень 3) [11–13]**
8. Дать покой повреждённой части и приподнять конечность.
9. На мышцу в положении комфорта наложить шину и довести конечность до положения функциональности, насколько позволит боль.
10. Если это помогает, вокруг мышцы на 15–20 минут каждый час можно прикладывать холодные пакеты / пакеты со льдом. Лёд не должен быть в прямом контакте с кожей.
11. **В случае кровоизлияний в критические места, вызывающие синдром сдавливания, и если требуется длительная реабилитация, часто необходимы неоднократные вливания в течение двух–трёх дней или намного дольше (Уровень 5) [14,15]**
12. **Больного следует непрерывно наблюдать на случай повреждения нервно-сосудистого пучка;**

в таких случаях может потребоваться фасциотомия. (Уровень 5) [16,17]

13. Поскольку мышечные кровоизлияния могут привести к значительной потере крови, если необходимо, следует проверять и корректировать уровень гемоглобина.
14. **Физиотерапию следует начинать как можно скорее при уменьшении боли и проводить её постепенно для восстановления полной длины, силы и функциональности мышцы (Уровень 4) [12,18]**
15. Во время этого процесса разумно лечение фактором, кроме тех случаев, когда физиотерапевт имеет опыт в лечении гемофилии. Для этого может потребоваться периодическое наложение гипса или шин. Если был повреждён нерв, то потребуются поддерживающая повязка.
16. Усиливающая боль во время физиотерапии может означать повторное кровоизлияние и должна регулярно подвергаться оценке. [19].

Кровоизлияние в повздошную-поясничную область

1. У этого типа мышечного кровоизлияния уникальное проявление. Признаки могут включать боль внизу живота, в паху, и / или в пояснице и боль при растягивании, но не при вращении, тазобедренного сустава. При этом в средней части бедра может наблюдаться парестезия и другие признаки сдавливания феморального нерва, такие как потеря

коленного рефлекса и слабость в четырёхглавой мышце. Симптомы могут быть похожими на острый аппендицит, включая положительные симптомы щеткина-блюмберга.

2. **Срочно поднять уровень фактора больного. Поддерживать уровень от пяти до семи дней или дольше в зависимости от симптомов (см. таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 4) [20-22]**
3. **Госпитализировать больного для наблюдения и контроля боли. Придерживаться строго постельного режима. Ходьба с костылями не разрешается, поскольку для ходьбы требуется сокращение мышц. (Уровень 4) [20-22]**
4. **Полезно подтвердить диагноз и наблюдать выздоровление с помощью визуализирующего исследования (ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансного исследования). (Уровень 4) [20-22]**
5. **Ограничить активность больного до исчезновения боли и улучшения разгибания бедра. Программа физиотерапии с тщательным наблюдением – ключ к восстановлению полной активности и функциональности и предупреждению повторного кровоизлияния. До возврата к полной активности рекомендуется восстановление полного разгибания бедра. (Уровень 4) [20-22]**
6. При сохранении остаточного нервномышечного дефицита может потребоваться дополнительная ортопедическая поддержка.

5.3 Кровотечение в центральной нервной системе / травмы головы

1. *Это состояние, представляющее опасность для жизни и требующее срочной медицинской помощи. Сначала провести лечение, затем оценку.*
2. Все посттравматические черепно-мозговые травмы, подтверждённые или подозреваемые, как и серьёзные головные боли должны рассматриваться как внутричерепные кровоизлияния. Не ждите появления последующих симптомов, лабораторной или рентгенологической оценки.
3. **Когда происходит значительная травма или имеют место подобные симптомы, немедленно поднимите уровень фактора больного. Дальнейшие дозы будут зависеть от результатов визуализирующих исследований. Поддерживайте уровень фактора до тех пор, пока не будет определена этиология. Если кровоизлияние подтверждено, поддерживайте адекватный уровень фактора в**

течение 10-14 дней (см. таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 4) [23,24]

4. **Внутричерепные кровоизлияния могут быть показанием для долгосрочной вторичной профилактики (от трёх до шести месяцев), особенно, если наблюдается относительно высокий риск повторного эпизода (например, в присутствии ВИЧ инфекции) (Уровень 3) [23,25,26]**
5. **Требуется немедленная медицинская оценка и госпитализация. Следует выполнить компьютерную томографию или магнитно-резонансное исследование мозга. На ранних стадиях следует пройти неврологическую консультацию. (Уровень 4) [27,28]**
6. Сильные головные боли могут также быть признаком менингита у больных с ослабленным иммунитетом.

5.4 Кровоизлияния в горло и шею

1. Это состояние, представляющее опасность для жизни и требующее срочной медицинской помощи, поскольку может привести к нарушению проходимости дыхательных путей. Сначала провести лечение, затем оценку.
2. В случае значительной травмы или появления симптомов немедленно поднимите уровень фактора больного. Поддерживайте уровни фактора до исчезновения симптомов. (см. таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 4) [15,29,30]
3. Госпитализация и оценка специалистом существенно важны. (Уровень 5) [15]
4. Для предупреждения кровоизлияния у больных с сильным тонзиллитом, показано лечение фактором в дополнение к лечению бактериальными культурами и соответствующими антибиотиками.

5.5 Острые кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

1. Немедленно поднять уровни фактора больного, Поддерживать уровень фактора до остановки кровоизлияния и определения этиологии. (см. таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 4) [31,32]
2. Острые желудочно-кишечные кровоизлияния могут проявляться в виде гематемезиса (кровавой рвоты), кровавого или дёгтеобразного стула.
3. При признаках кровоизлияния в ЖКТ и /или острого кровоизлияния в брюшную полость потребует медицинская оценка и возможно госпитализация.
4. Следует регулярно наблюдать уровень гемоглобина. По мере необходимости лечить шок или анемию,
5. Лечить источник кровоизлияния как показано.
6. В качестве вспомогательной терапии можно использовать ЭАК или транексамовую кислоту для больных с дефицитом фактора FVIII и больных с дефицитом фактора FIX, которые не получают лечения концентратами протромбинового комплекса.

5.6 Острые кровоизлияния в брюшную полость

1. Острое кровоизлияние в брюшную полость, включая кровоизлияния в забрюшинное пространство, может проявляться болью в животе и вздутием живота и может ошибочно принято за инфекционные и другие заболевания, требующие хирургического вмешательства. Оно может также проявляться в виде паралитической непроходимости кишечника. Могут потребоваться соответствующие рентгенологические исследования.
2. Немедленно поднять уровень фактора пациента. Поддерживать уровни фактора (см. таблицы на страницах 71 и 72), до тех пор, пока не будет выяснена этиологии, затем лечить при консультации со специалистом. (Уровень 4) [15,29,30]

5.7 Глазные кровоизлияния

1. Такие кровоизлияния встречаются редко, если они не связаны с травмой или инфекцией.
2. Немедленно поднять уровень фактора пациента. Поддерживать уровни фактора как показано (см. таблицы на страницах 71 и 72). (Уровень 4) [15,29,30]
3. Как можно скорее больного должен осмотреть офтальмолог.

5.8 Почечное кровоизлияние

1. **Безболезненную гематурию следует лечить полным постельным режимом и интенсивным насыщением организма водой (3 литра на м² площади поверхности тела) в течение 48 часов. При интенсивном насыщении организма водой избегать использования DDAVP. (Уровень 4) [33]**
 2. **Поднять уровни фактора больного (см. Таблицы на страницах 71 и 72), если есть боли или непроходящая макроскопическая гематурия и держать**
- под контролем сгустки крови и непроходимость мочевых путей. (Уровень 4) [33,34]**
3. **Не использовать антифибринолитические средства (Уровень 4) [33]**
 4. Если гематурия (макро или микроскопическая) не прекращается или есть повторные кровоизлияния, для оценки местной причины важно, чтобы больного осмотрел уролог.

5.9 Кровоизлияния в ротовую полость

1. Для определения источника кровоизлияния важна скорейшая консультация со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом. Самые распространенные причины – это:
 - Удаление зубов
 - Кровоточивость дёсен часто из-за плохой гигиены ротовой полости
 - травма
2. Для лечения кровоизлияния необходимо предусмотреть местные виды лечения:
 - прямое надавливание на зону, используя влажный марлевой валик в течение, по меньшей мере, 15 минут
 - наложение швов, чтобы закрыть рану
 - применение местных гемостатических препаратов
 - антибиотики, особенно при кровоточивости десен из-за плохой гигиены ротовой полости
 - использование ЭАК или транексамовой кислоты в качестве жидкости для полоскания рта.
3. Соответствующая доза обычного парацетомола/ацетаминофена может помочь контролировать боль.
4. **Избегать систематического использования антифибринолитических средств для больных с дефицитом фактора FIX, которые лечатся большими дозами концентратов протромбинового комплекса или больных с ингибиторами, которые лечатся активированными концентратами протромбинового комплекса (АКПК). (Уровень 4) [35,36]**
5. По указанию центра по лечению гемофилии может потребоваться замещение фактора.
6. **Если это необходимо, следует использовать оральные формы ЭАК или транексамовой кислоты, (Уровень 4) [37,38]**
7. Посоветуйте больному избегать глотания крови
8. Посоветуйте больному использовать жидкость для полоскания рта не ранее чем, через день после остановки кровотечения.
9. Посоветовать больному придерживаться щадящей диеты в течение нескольких дней
10. Провести оценку и лечить анемию как показано.

5.10 Носовые кровотечения

1. Наклонить голову больного вперёд, чтобы он не глотал кровь и попросить его мягко выдыхать мелкие сгустки. В течение 10-20 минут следует придавливать марлю, смоченную в ледяной воде, к передней мягкой части носа.
2. Часто, если кровотечение не сильное и не повторяется, не возникает необходимости в терапии замещения фактора, [15,29].
3. Антигистаминные препараты и лекарства от заложенности носа полезны для кровотечений, характерных для аллергий, инфекций верхних дыхательных путей и сезонных изменений.
4. Если кровотечения продолжительные или происходят часто, провести оценку на наличие анемии и применить соответствующее лечение.
5. Полезно местное прикладывание марли, смоченной ЭАК или транексамовой кислотой.

6. Если кровотечение не проходит или повторяется, проконсультируйтесь с отоларингологом. Для контроля кровотечения может потребоваться передняя и задняя тампонада носа.
7. Носовые кровотечения часто можно предупредить, повышая влажность в окружающей среде, нанося гели (например, вазелин или капли солевого раствора /гель) на слизистую оболочку носа для сохранения влажности, или применяя солевой спрей.

5.11 Кровоизлияние в мягкие ткани

1. Симптомы будут зависеть от места кровоизлияния.
2. Для многих поверхностных кровоизлияний в мягкие ткани терапия замещения фактора не требуется. Может быть полезным применение тугих повязок и льда [15,29].
3. Проведите оценку больного на степень тяжести кровоизлияния и возможность воздействия на мышцы и нервно-сосудистую систему. Исключите возможную травму участков, где расположены жизненно важные органы, такие как голова или брюшная полость.
4. Кровоизлияния в забрюшинную полость, мошонку, ягодицы или бедра, могут привести к значительным потерям крови. Если есть подозрение на такого рода ситуацию, немедленно лечить фактором.
5. Следует регулярно наблюдать за уровнями гемоглобина и основными показателями жизнедеятельности.

5.12 Раны и ссадины

1. Для лечения неглубоких ран, необходимо очистить рану, туго перебинтовать и затем наложить стерильный лейкопластырь.
2. Для глубоких ран, поднять уровень фактора (см. таблицы на страницах 71 и 72), а затем наложить швы. (Уровень 4) [15,29,30]
3. Швы можно снимать после введения концентрата фактора.

Библиография

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Carlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983a;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983b;65-B(1):19-23.

12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissingner C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012 18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

6 ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

6.1 Осложнения костно-мышечной системы

1. Наиболее вероятными участками кровоизлияний являются кровоизлияния в суставы и мышцы конечностей.
2. В зависимости от тяжести заболевания, эпизоды кровоизлияний имеют частый и спонтанный характер без какой-либо очевидной причины (см. Таблицу 1-1).
3. У ребёнка с тяжёлой гемофилией, первый гемартроз, как правило, происходит, когда ребёнок начинает ползать и ходить; обычно в возрасте до двух лет, но иногда позже.
4. При неадекватном лечении, повторяющиеся кровоизлияния приведут к прогрессирующему ухудшению состояния суставов и мышц, к резкой потере функциональности из-за потери подвижности, мышечной атрофии, боли и деформации суставов, и контрактур в течение первых-вторых десяти лет жизни [1,2].
5. В некоторых случаях может быть полезно ввести ингибиторы ЦОГ-2.
6. Амплитуда движений на первых порах не затронута. Диагноз гемартроза или синовита ставится путём проведения детального осмотра сустава.
7. Присутствие синовиальной гипертрофии может быть подтверждено ультрасонографией или магнитно-резонансным исследованием. Обзорная рентгенограмма и особенно магнитно-резонансное исследование могут помочь определить обширность остеохондральных изменений.
8. При повторных кровоизлияниях, синовиальная оболочка становится хронически воспалённой и гипертрофируется, а сустав кажется опухшим (опухание обычно не сильное и не особенно болезненное): это хронический синовит.
9. При увеличении опухания, повреждение суставов, атрофия мышц и потеря подвижности прогрессируют в хроническую гемофилическую артропатию.

Синовит

1. После острого гемартроза воспаляется синовиальная оболочка; она гиперемирована и легко травмируется.
2. Отсутствие лечения острого синовита может привести к повторному гемартрозу [1,2].
3. Во время этой стадии сустав нужно защитить с помощью шины или давящей повязки.
4. Активность следует ограничить до тех пор, пока опухание и температура не вернуться до исходного состояния.
10. **Целью лечения является установление контроля над синовиальной оболочкой в возможно короткие сроки и сохранение функциональности сустава (Уровень 5) [3,4].** Варианты лечения включают:
 - **замещение концентрата фактора, желательного, вводимого с частотой и уровнями доз, достаточных для предупреждения периодических кровоизлияний (Уровень 2) [5-8]**
 - Если концентраты доступны в достаточных дозах, то полезны короткие курсы лечения (6-8 недель) вторичной профилактики с интенсивной физиотерапией.

- физиотерапию (Уровень 2) [9,10], включающую:
 - ежедневные упражнения для повышения силы мышц и поддержания амплитуды движений в суставе
 - методики уменьшения вторичного воспаления, если таковые есть [11]
 - функциональную тренировку [12]
- курс лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (ингибиторы ЦОГ-2), которые могут уменьшить воспаление (Уровень 2) [13,14]
- функциональные методы лечения, которые позволяют суставу двигаться, но ограничивают движение на конечной точке амплитуды движения, где синовиальная оболочка может быть травмирована, и которые могут предупредить новые кровоизлияния. [15].
- синовэктомия

Синовэктомия

1. Синовэктомию следует предусматривать, если хронический синовит продолжает проявляться с частыми повторяющимися кровоизлияниями, неконтролируемыми другими средствами. Варианты синовэктомии включают химический и радиоизотопный синовиртез и артроскопическую или открытую хирургическую синовэктомию. (Уровень 4) [16,17]
2. Нехирургическая синовэктомия – это предпочтительный метод лечения.
3. Радиоизотопная синовэктомия, использующая чистый бета-излучатель (фосфор-32 или иттрий-90), высокоэффективна, не имеет побочных эффектов, и может выполняться амбулаторно. (Уровень 4) [18,19]
 - Одной дозы фактора свёртывания часто достаточно для одной инъекции изотопа.
 - Реабилитация менее интенсивная, чем после хирургической синовэктомии, но для после неё всё равно нужно помочь больному снова восстановить силы, проприоцепцию и нормальное функциональное использование сустава.
4. Если радиоизотопа нет в наличии, то химический синовиртез с рифампицином или хлоргидратом окситетрациклина является адекватной альтернативой [20,21].
 - Химический синовиртез включает еженедельные инъекции до тех пор, пока синовит не будет взят под контроль
 - Эти болезненные инъекции требуют введения

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

- Низкая цена химического средства компенсируется необходимостью множества инъекций концентратов фактора.
 - Рекомендуются реабилитация, указанная для радиоактивной синовэктомии.
5. Хирургическая синовэктомия, открытая или артроскопическая, требует большого запаса фактора свёртывания как для хирургической операции, так и для продолжительного периода реабилитации. Эту процедуру должна выполнять опытная бригада в специализированном центре по лечению гемофилии. Она рассматривается только тогда, когда менее инвазивные и равно эффективные процедуры безуспешны.

Хроническая гемофилическая артропатия

1. Хроническая гемофилическая артропатия может развиваться в любое время, начиная со второго десятилетия жизни (и иногда раньше), в зависимости от тяжести кровоизлияния и его лечения.
2. Этот процесс начинается непосредственно после попадания крови на хрящевую ткань сустава во время гемартроза [1,2] и усиливается при непроходящем хроническом синовите и повторяющемся гемартрозе, приводя к необратимому поражению сустава.
3. При продолжающейся потере хрящевой ткани развивается прогрессивный артрит, который, включает:
 - вторичные контрактуры мягких тканей
 - атрофию мышц
 - ангулярные деформации
4. Деформация может также усугубляться контрактурой, следующей за мышечными кровоизлияниями или невротией.
5. Обычно имеет место утрата подвижности и сгибательная контрактура, которая приводит к наиболее значительной потере функциональности.
6. Движения в суставе и ношение тяжестей могут быть чрезвычайно болезненными.
7. По мере ухудшения состояния сустава, опухание уменьшается из-за прогрессирующего фиброза синовиальной оболочки и капсулы.

8. По мере развития анкилоза в суставе, боли могут уменьшиться или исчезнуть.
9. Рентгенографические признаки хронической гемофилической артропатии зависят от стадии заболевания:
 - Рентгенографические снимки показывают лишь поздние остеохондральные изменения [22,23].
 - Ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования покажут ранние изменения мягких тканей и остеохондральные изменения [24-26].
 - Сужение хрящевого пространства варьирует от минимального до его полного исчезновения
 - Развивается костная эрозия и субхондральные костные цисты, которые приводят к разрушению костных поверхностей суставов, и впоследствии к ангулярным деформациям.
 - Может возникнуть фиброзный / костный анкилоз [27].
10. Цель лечения – улучшить функционирование суставов, облегчить боль и помочь больному продолжить / возобновить нормальную активность повседневной жизни.
11. Лечение хронической гемофилической артропатии зависит от:
 - стадии заболевания
 - симптомов больного
 - воздействие на образ жизни и функциональные способности больного
 - доступности ресурсов
12. Боль следует контролировать с помощью соответствующих болеутоляющих средств. Для облегчения болей при артрите можно использовать определённые ингибиторы ЦОГ-2. (см раздел «Контроль боли», страница 13). (Уровень 2) [13,14]
13. На этой стадии очень важным элементом лечения является контролируемая физиотерапия, направленная на сохранение силы мышц и функциональных способностей. Если в результате физиотерапии имеет место повторное кровоизлияние, то может потребоваться вторичная профилактика. (Уровень 2) [9,10]
14. Другие консервативные методы лечения включают:
 - периодическое наложение гипсовой повязки для исправления деформаций [28,29].
 - фиксация и использование ортопедических средств для поддержания болезненных и нестабильных суставов [15].
 - вспомогательные приспособления для ходьбы или передвижения для уменьшения нагрузки на грузонесущие суставы
 - адаптация к условиям дома, в школе и на работе, которая позволяла бы участвовать в общественной активности и работе и облегчить активность повседневной жизни [30].
15. Если консервативные меры не способны обеспечить удовлетворительного облегчения боли и улучшенную функциональность, может рассматриваться хирургическое вмешательство. Хирургические процедуры в зависимости от отдельного заболевания, требующего исправления, могут включать в себя:
 - высвобождение внесуставных мягких тканей для лечения контрактур
 - артроскопию для ликвидации внутрисуставных спаек и коррекции ущемлений [31].
 - остеотомию для коррекции ангулярной деформации.
 - протетическую замену сустава при тяжёлых формах заболевания, включая крупные суставы (колено, бедро, плечо, локоть) [32].
 - синовэктомию локтя посредством удаления радиальной головки [33].
 - артродез лодыжки, который является прекрасным средством облегчения боли и коррекции деформаций с заметным улучшением функциональности. Недавний прогресс в хирургии замены лодыжки может стать альтернативным лечением для больных гемофилией в будущем [34,35].
16. Для проведения любой хирургической процедуры должны быть доступны адекватные ресурсы, включая достаточное количество концентратов фактора и послеоперационную реабилитацию (Уровень 3) [36-38]

Принципы физиотерапии / физической медицины при гемофилии

1. Физиотерапевты и врачи по профессиональным заболеваниям и / или терапевты физической медицины должны быть ядром бригады по лечению гемофилии. Их работа с больными и их семьями должна начинаться со времени постановки диагноза, и они должны оставаться важными для больного в течение всей его жизни.
2. Их роль в лечении больного с гемофилией включает следующее [9,39-41]:
 - Оценка
 - Определение места острого кровотечения
 - Регулярная оценка в течение всей жизни
 - Оценка перед хирургической операцией
 - Просвещение

- Больных и их семей по вопросам костно-мышечных осложнений и их лечения
- Школьного персонала по вопросам подходящих типов активности для ребёнка, срочной помощи в случае кровоизлияний, и адаптации активности, которые могут потребоваться после кровоизлияний.
- Лечение острых кровоизлияний, хронического синовита, и хронической артропатии, используя разные методы, включая гидротерапию, тепло, лёд, электростимуляцию нервов, импульсную диатермию, ультразвук, а также разные ортезы для облегчения боли и восстановления функциональности.

Псевдоопухоли

1. Псевдоопухоль – это потенциально угрожающее жизни состояние конечностей, уникальное для гемофилии, которое происходит в результате неадекватного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, прилегающие к кости, которые могут быть непосредственно поражены. Они чаще всего наблюдаются в длинной трубчатой кости или тазу.
2. При отсутствии лечения псевдоопухоль может достичь огромных размеров, оказывая давление на нервно-сосудистые структуры и приводя к патологическим переломам. В коже может образоваться свищ.
3. Диагноз делается путем физического обнаружения локализованной массы.
4. Рентгенографические находки показывают массу мягкой ткани с разрушенной прилегающей костью.
5. Более детальную и точную оценку псевдоопухоли можно получить с помощью компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования.
6. Лечение зависит от места, размера, темпов роста и влияния на прилегающие структуры. Варианты лечения включают замещение фактора и наблюдение, аспирацию и хирургическую абляцию.
 - **Рекомендуется шестинедельный курс лечения фактором с последующими повторением магнитно-резонансного исследования. Если опухоль уменьшается, продолжать лечение фактором и периодически повторять магнитно-резонансное исследование. (Уровень 4) [42,43]**
 - Если необходимо, провести хирургическую операцию; она пройдет намного легче, если опухоль сократилась в размерах.

- **Аспирация псевдоопухоли с последующей инъекцией фибринового клея, артериальной эмболизацией или рентгенотерапией может помочь заживлению некоторых повреждений. Для других может потребоваться хирургическая операция (Уровень 4) [44,45]**
- Удаление хирургическим путем, включая ампутацию конечности, может потребоваться для больших псевдоопухолей, особенно, если они эрозируют большие кости. Большие псевдоопухоли в брюшной полости могут быть особенно трудными для хирургического лечения гемофилии; хирургическую операцию должны проводить только бригады с опытом лечения гемофилии.

Переломы

1. У больных гемофилией переломы встречаются не часто, возможно из-за более низкой способности к передвижению и более низкой интенсивности физической активности [46]. Однако, больной с гемофилической артропатией может riskовать получить переломы вокруг суставов со значительной потерей амплитуды подвижности и в костях с остеопорозом.
2. **Для лечения перелома потребуются незамедлительное замещение фактора (Уровень 4) [46-48]**
3. **Уровни факторов свёртывания следует поднять, по меньшей мере, до 50% и поддерживать от трёх до пяти дней. (Уровень 4) [3,46-48]**
4. Более низкие уровни можно будет поддерживать от 10 до 14 дней до тех пор, пока перелом не стабилизируется и для предупреждения кровоизлияния в мягкие ткани.
5. План лечения должен соответствовать отдельным типам переломов, включая оперативное лечение при адекватном введении концентратов фактора свёртывания.
6. **Следует избегать окружных лейкопластеров; предпочтительно использовать шины. (Уровень 4) [46]**
7. Для сложных / инфицированных переломов могут потребоваться внешние фиксаторы [49].
8. **Продолжительной иммобилизации, которая может привести к значительному ограничению амплитуды движения в прилегающих суставах, следует избегать.**
9. Для восстановления амплитуды подвижности, мышечной силы и функциональности

физиотерапию следует начинать, как только перелом стабилизируется. [39].

Принципы ортопедической хирургической операции при гемофилии

См. важные принципы, относящиеся к проведению хирургических процедур больным гемофилией, в разделе «Хирургические и инвазивные процедуры» на стр. 16. Отдельные вопросы, относящиеся к ортопедической хирургической операции, включают следующее:

1. Хирурги-ортопеды должны получить специальное обучение в проведении хирургического лечения больных с гемофилией [3].
2. **При выполнении селективной хирургической операции на нескольких участках в одно и то же время или поэтапно, разумно предусмотреть использование концентратов факторов свёртывания. (Уровень 3) [50]**
3. **Можно использовать местные препараты, способствующие свёртыванию. Фибриновый клей полезен для контроля просачивания при**

проведении операции на больших площадях. (Уровень 3) [36,51,52]

4. **Послеоперационный уход за больными с гемофилией требует тщательного наблюдения за болью и часто использования высоких доз болеутоляющих лекарств непосредственно в послеоперационный период. (Уровень 5) [36]**
5. Важна хорошо налаженная связь с бригадой послеоперационной реабилитации [39]. Знание деталей выполненной операции и предоперационное состояние суставов позволит облегчить планирование соответствующей программы реабилитации.
6. Послеоперационную реабилитацию должен проводить физиотерапевт с опытом лечения гемофилии.
7. У больных с гемофилией реабилитация может проходить медленнее.
8. Для того, чтобы позволить больному делать соответствующие упражнения и увеличивать объем движений важен адекватный контроль боли.
9. Эти принципы также применимы при фиксации переломов и иссечении псевдоопухолей.

6.2 Ингибиторы

1. «Ингибиторы» при гемофилии относятся к антителам иммуноглобулина (IgG), которые нейтрализуют факторы свёртывания.
2. В настоящее время, когда концентраты факторов свёртывания подвергаются соответствующей вирусной инактивации, ингибиторы факторов FVIII и FIX считаются самыми сильными осложнениями при лечении гемофилии.
3. Присутствие нового ингибитора следует подозревать у любого больного, который клинически не отвечает на лечение факторами свёртывания, особенно, если он прежде отвечал на такое лечение. В этой ситуации, шансы на возврат к норме и период полувыведения перелитого фактора свёртывания сильно снижаются.
4. Ингибиторы чаще встречаются у больных с тяжелыми формами гемофилии по сравнению с больными с умеренной или легкой формами гемофилии.
5. Кумулятивная частота (т.е. риск в течение жизни) развития ингибитора при тяжелой гемофилии типа А находится в диапазоне 20-30% и приблизительно 5-10% при умеренной и легкой форме заболевания [53-54].
6. В развитых странах при тяжелой форме гемофилии типа А ингибитор в среднем развивается к 3 годам жизни и раньше. При умеренной и легкой гемофилии типа А, ингибитор развивается ближе к 30 годам, и часто наблюдается при интенсивном лечении фактором FVIII во время хирургической операции [55,56].
7. При тяжелой гемофилии ингибиторы не меняют локализацию, частоту или тяжесть кровоизлияния. При умеренной или легкой гемофилии ингибиторы могут нейтрализовать эндогенно синтезируемый фактор FVIII, при этом фактически преобразуя фенотип больного в тяжелый.
8. Проявления кровоизлияний при умеренной / легкой гемофилии, осложнённых ингибиторами, чаще напоминают проявления наблюдаемые у больных с приобретенной гемофилией типа А (из-за аутоантител фактора FVIII с большим преобладанием кровоизлияний подкожных, в слизистую оболочку, урогенитальных и желудочно-кишечных. [57]. Следовательно, риск сильных осложнений или даже смертельного исхода от кровоизлияния у этих больных может быть значительным.
9. Ингибиторы намного реже встречаются при гемофилии В и имеют место у менее 5% пораженных больных [58].

10. Во всех случаях, ингибиторы затрудняют лечение гемофилии заместительными концентратами факторов. Поэтому больные, находящиеся на терапии фактором свёртывания, должны проходить скрининговые тесты на развитие ингибитора.
11. **Подтверждение присутствия ингибитора и подсчёт титра выполняется в лаборатории, предпочтительно, используя Ниджемеген-модифицированный анализ Бетезда (см. «Тестирование ингибитора на стр. 34). (Уровень 1) [59,60]**
12. Детям скрининг на ингибиторы следует проводить один раз каждые 5 дней лечения фактором до 20 дней лечения, каждые 10 дней лечения фактором между 21 и 50 днём лечения, и, по крайней мере, два раза в год в течение 150 дней лечения (Уровень 5) [61]
13. Для взрослых с более чем 150 днями лечения фактором, помимо 6-12 месячной оценки, любое отсутствие реакции на заместительную терапию концентратов адекватного фактора у ранее реагирующих больных является показанием для оценки на наличие ингибитора. (Уровень 3) [56,62-64]
14. Измерение ингибитора следует также проводить у всех больных, которые интенсивно лечились в течение более пяти дней, в течение четырёх недель с момента последнего вливания. (Уровень 4) [63,65]
15. Ингибиторы следует также оценивать перед хирургической операцией или если тесты на возвращение к норме не такие как ожидалось, и когда в послеоперационный период клиническая реакция на лечение кровоизлияния ниже оптимальной. (Уровень 2) [53,63,66]
16. Низкорезагирующий ингибитор определяется как уровень ингибитора, который постоянно удерживается < 5 ЕБ/мл, в то время как высокорезагирующий ингибитор определяется по уровню ≥ 5 ЕБ/мл.
17. Высокореагирующие ингибиторы имеет тенденцию не исчезать. Если их не лечить в течение долгого времени, то уровни титров могут упасть и даже стать не обнаруживаемыми, но при этом повторное лечение отдельными продуктами фактора через три-пять дней может дать повторную анамnestическую реакцию.
18. Некоторые ингибиторы с низким титром имеют транзиторную форму, исчезая в течение шести месяцев первоначального документирования,

несмотря на недавние антигенное лечение концентратами фактора.

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

Лечение кровоизлияний

1. Лечение кровоизлияний у больных с ингибиторами нужно проводить при консультации с центром, имеющим опыт в их лечении (Уровень 5) [63,67]
2. Выбор лечебного препарата следует основывать на титре ингибитора, зарегистрированной клинической реакции на продукт, и месте и характере кровоизлияния. (Уровень 4) [63,68]
3. Больных с низкорезагируемыми ингибиторами можно лечить отдельными заместительными факторами с намного более высокими дозами, если возможно, нейтрализовать ингибитор фактором повышенной активностью и остановить кровоизлияние (Уровень 4) [63,68]
4. Больных с историей высокорезагирующего ингибитора, но с низкими титрами, можно лечить таким же образом при оказании неотложной помощи до тех, пока не произойдёт анамnestическая реакция, обычно через три-пять дней, исключая дальнейшее лечение концентратами, которые содержат только отсутствующий фактор (Уровень) [63,68]
5. Свиной фактор VIII, изготавливаемый из плазмы крови свиней, показал себя эффективным в остановке кровоизлияний у некоторых больных. Препараты, производные от плазмы, сейчас заменяются рекомбинантами концентрата свиного фактора VIII, в настоящее время проходят клинические испытания.
6. При уровне ингибитора ≥ 5 ЕБ, низка вероятность того, что замещение специфического фактора будет эффективным для преодоления ингибитора ЕБз ультравысокой дозы терапии непрерывной инфузии.
7. Альтернативные препараты включают шунтирующие средства, такие как рекомбинант фактора VIIa (rFVIIa) и концентраты протромбинового комплекса (КПК), включая их активированные формы (АКПК).

8. Эффективность двух доз rFVIIa и одной дозы АКПК для лечения кровоизлияния в сустав оказалось по сути соответствующей (Уровень 2) [69].
9. Надо заметить, что некоторые больные реагируют лучше на один препарат, чем на другой, что подчеркивает необходимость в индивидуализированной терапии. (Уровень 2) [69,70]
10. Анамнестической иммунной реакции следует ожидать у больного с гемофилией В и ингибитором фактора FIX, лечащегося концентратами протромбинового комплекса – активированного или неактивированного – поскольку все эти концентраты содержат фактор FIX.
11. С другой стороны, риск анамнеза у больных с гемофилией А и ингибитором, лечащегося активированными концентратом протромбинового комплекса, может изменяться в зависимости от концентрата и содержания в нём фактора FVIII, которое обычно минимально. Согласно оценке, АКПК ведёт к анамнестической реакции у приблизительно 30% пациентов с ингибиторами фактора FVIII.
12. Хотя есть интерес к использованию иммуноподавляющих терапий для больных с ингибиторами, их роль пока не определена, и пока нет всеобщего согласия об их месте в лечении таких больных.

Аллергические реакции у больных с гемофилией В

1. У почти 50% больных с гемофилией В с ингибиторами могут развиваться сильные аллергические реакции, включая анафилаксию, на введение фактора FIX. Такие реакции могут быть первым симптомом развития ингибитора.
2. **Больных, которым только что поставили диагноз гемофилии В, особенно больных с семейной историей заболевания и / или с генетическими дефектами, предрасположенными к развитию ингибитора, следует лечить в клинике или больнице, имеющей возможности лечить сильные аллергические реакции во время первых 10-20 сеансов лечения концентратами фактора FIX. Реакции могут происходить позже, но они могут быть менее сильными (Уровень 4) [71-72]**

Индукция иммунной толерантности

1. У больных с тяжелой гемофилией А, ликвидация ингибиторов часто возможна путем проведения

- терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ) . (Уровень 2) [73,74]
2. До терапии ИИТ высокорезирующие больные должны избегать продуктов фактора FVIII, чтобы позволить титрам ингибитора упасть и избежать постоянного анамнестического роста. Как замечено, некоторые больные могут также развить анамнестическую реакцию на неактивные молекулы фактора FVIII, содержащиеся в АКПК. (Уровень 2) [75]
3. Оптимальный режим (продукт или доза) для терапии ИИТ всё еще определяется. Международные испытания, при которых делалось сравнение введения 50 МЕ/кг три раза в неделю с 200 МЕ/кг в день, были недавно остановлены из-за беспокойств по поводу их безопасности (повышенное количество внутренних кровоизлияний) в группе, в которой вводили низкую дозу, в ожидании детального анализа и интерпретации данных [76].
4. Реакция на ИИТ может быть менее благоприятна у больных с умеренной / легкой гемофилией [63].
5. Опыт лечения больных гемофилией В терапией ИИТ ограничен. Принципы лечения у этих больных похожи, но уровень успеха намного ниже, особенно у больных, у которых ингибитор ассоциируется с аллергическим диатезом.
6. У больных гемофилией В с ингибитором и историей выраженных аллергических реакций на фактор FIX во время терапии ИИТ может развиваться нефротический синдром, который не всегда обратим после окончания этой терапии. Режимы альтернативного лечения, включая иммуноподавляющие терапии, согласно отчётам, успешны. [77].

Больные, переходящие на новые концентраты

1. Для огромного большинства больных переход на другие продукты не ведёт к развитию ингибитора.
2. Однако, в редких случаях, с введением новых концентратов фактора FVIII ингибиторы развивались у прежде лечимых больных.
3. У таких больных ингибиторы обычно исчезают после прекращения введения нового продукта.
4. **Больных, переходящих на новые концентраты фактора, следует наблюдать на предмет развития ингибитора. (Уровень 2) [53]**

6.3 Осложнения, возникающее из-за инфекций, передающихся при переливания крови, и других инфекций

1. Появление и передачи инфекций ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С через продукты факторы свёртывания привело к высокой смертности больных гемофилией в 1980-ые годы и в начале 1990-х годов [78,79].
2. Многие исследования, проведённые во всём мире, указывают на то, что передача инфекций ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С через концентраты фактора почти полностью устранена [80,81].
3. Это стало результатом принятия нескольких мер по смягчению риска, которые включают в себя тщательный отбор доноров и скрининг плазмы, эффективных шагов по уничтожению вирусов во время процесса изготовления, и прогресса в чувствительности диагностических технологий обнаружения различных патогенов [82].
4. За последние десять лет, особенно в развитых странах, были приняты концентраты рекомбинантов фактора. Рекомбинантные продукты внесли значительный вклад в снижение риска инфекций.
5. Появление и вторичное появление инфекций, многие из которых не поддаются настоящим мерам по снижению риска, ставят новые задачи. Эти инфекции включают в себя вирусы без липидной оболочки и прионы, которые до сих пор трудно поддаются методам диагностики и уничтожения. [81,83,84].
6. По мере появления новых методов лечения в этой быстро изменяющейся сфере, инфекции, передающиеся при переливании крови у больных с гемофилией, лучше всего контролируются специалистом.

Принципы лечения ВИЧ инфекции при гемофилии

1. Знание и опыт в лечении ВИЧ-инфицированных больных гемофилией в настоящее время ограничено несколькими сериями случаев и отчётов. Лечение ВИЧ инфекции у больных гемофилией поэтому обширно обсуждается в руководствах, предназначенных для населения, не болеющего гемофилией.
2. **В качестве части программы надзора за переливанием крови, все больные гемофилией, получающие лечение продуктами, производными от плазмы, которые не прошли адекватной**

вирусной инактивации, должны тестироваться на ВИЧ инфекцию, по меньшей мере, каждые 6-12 месяцев и когда клинически показано. (Уровень 4) [85]

3. **Диагностика, психотерапия, начало лечения и наблюдение ВИЧ-инфекции, а также лечение осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, у инфицированных больных гемофилией, должны быть такими же как у населения, не болеющего гемофилией. (Уровень 2) [86,87]**
4. **Ни один из в настоящее время доступных классов лекарств против ВИЧ инфекции не противопоказан для больных с гемофилией (Уровень 5) [88-90]**

Принципы лечения вируса гепатита С при гемофилии

1. Оценка инфекции вируса гепатита С у больных с гемофилией включает:
 - серологию антител к вирусу гепатита С для определения воздействия
 - полимеразную цепную реакцию вируса гепатита С для больных с положительными антителами к вирусу гепатита С
 - определение генотипа вируса гепатита С у больных с положительной полимеразной цепной реакцией на вирус гепатита С
 - тесты на функционирование печени и неинвазивная оценка фиброза и архитектуры печени
2. **Настоящие стандарты лечения вируса гепатита С - это пегилированный интерферон (PEG-INF) и рибавирин, которые дают устойчивую реакцию на вирус у 61% больных гемофилией. (Уровень 1) [91-96]**
3. Новые противовирусные терапии в сочетании с этими лекарствами, могут улучшить показатели вирусологической реакции [97].
4. Генотип вируса гепатита С и ко-инфекция ВИЧ предопределяют плохую реакцию на терапию против вируса гепатита С.
5. **В тех случаях, когда невозможно достичь ликвидации вируса гепатита С, рекомендуется регулярное наблюдение (каждые 6-12 месяцев) за конечной стадией осложнений в печени. (Уровень 3) [98]**

Принципы лечения вируса гепатита В при гемофилии

1. У всех больных с гемофилией, лечащихся продуктами, производными от плазмы, которые не подверглись адекватной вирусной инаktivации, следует проводить скрининговый тест на антиген гепатита В и антитела гепатита В, по меньшей мере, каждые 6-12 месяцев и когда клинически показано. (Уровень 4) [99]
2. Активную инфекцию гепатита В следует лечить согласно местным руководствам и протоколам по лечению инфекционных заболеваний.
3. Больным, не имеющим иммунитета к вирусу гепатита В, следует ввести вакцину против вируса гепатита В. После вакцинации следует вновь проверить защитную сероконверсию. Уровень 4) [99-101]
4. Больных гемофилией с невидоизменённой серологической специфичностью, следует снова

вакцинировать двойной дозой вакцины против вируса гепатита В. (Уровень 4) [99,102]

Принципы лечения бактериальной инфекции при гемофилии

1. Факторами риска для бактериальной инфекции для больных гемофилией являются введение катетера через венозный доступ, хирургическая артропластика, и другие хирургические вмешательства [103-105].
2. В общем, аспирации сустава для лечения гемартроза следует избегать, если это не делается рано при соответствующем введении заместительного фактора и в условиях строгой стерильности [106,107].
3. Кровоизлияние скорее всего замедлит выздоровление и усугубит инфекцию, поэтому его следует хорошо контролировать [108].
4. У больных гемофилией контроль источника инфекции чрезвычайно важен [109,110].

Библиография

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.

18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.

46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.

73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.

98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494 -503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002 May;8(3):360-8.

7 УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННОГО ФАКТОРА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

7.1 Выбор протоколов терапии замещения фактора

1. Соотношение, показанное на рисунке 7-1, между возможными протоколами заместительной терапии фактора и общими результатами, представляет методы, которые следует использовать при выборе дозы и режима введения концентратов фактора свёртывания.
2. Хотя главной целью заместительной терапии фактора является возврат к полностью нормальной жизни, этого невозможно достичь немедленно у больных с гемофилией во всех ситуациях.
3. По всему миру доступность к лечебным препаратам различна и поэтому здесь указывается широкий диапазон доз, которыми лечатся больные. Со временем низкие дозы могут увеличиться по мере постепенного роста глобальной доступности лечебных препаратов.

РИСУНОК 7-1: СТРАТЕГИИ ПО ЗАМЕЩЕНИЮ ФАКТОРА Свёртывания В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ



4. В Таблице 7-1 и Таблице 7-2 представлены широко используемые методики по пиковым уровням фактора плазмы и продолжительности замещения, которые отражают различные практики лечения в странах, в которых нет значительных ресурсных ограничений (Таблица 7-1) и страны, где лечебные препараты ограничены (Таблица 7-2).
5. При использовании пониженных доз для лечения костно-мышечных кровоизлияний, перечисленных в Таблице 7-2, можно только избежать большого поражения суставов и инвалидизирующих деформаций.
6. Более высокие дозы, перечисленные в Таблица 7-1, показали, что при их использовании можно избежать повреждения суставов, но для достижения этого остаётся ещё определить оптимальную дозу.
7. Обзорные исследования, документирующие результаты лечения костно-мышечных кровоизлияний дозами и протоколов замещения фактора, чрезвычайно важны для определения этих вопросов.
8. Дозы профилактического замещения концентратов фактора отличаются в разных странах, а также в разных центрах в той же самой стране.
9. **Обычно используемые дозы замещения профилактического фактора составляют 25-40 МЕ/кг 2-3 раза в неделю в странах с меньшими ресурсными ограничениями (см. Подробности в разделе 1) [1-3]**
10. **В ситуациях, где ресурсные ограничения на поставку концентратов фактора выше, профилактику можно начинать с более низких доз 10-20 МЕ/кг 2-3 раза в неделю. (Уровень 2) [4,5]**

ТАБЛИЦА 7-1: ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПИКИ УРОВНЯ ФАКТОРА ПЛАЗМЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ (КОГДА НЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ) [6]

ТИП КРОВОТЕЧЕНИЯ	ГЕМОФИЛИЯ А		ГЕМОФИЛИЯ В	
	ЖЕЛАЕМЫЙ УРОВЕНЬ (МЕ/ДЛ.)	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ (ДНЕЙ)	ЖЕЛАЕМЫЙ УРОВЕНЬ (МЕ/ДЛ.)	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ (ДНЕЙ)
Сустав	40–60	1–2, может быть дольше при неадекватной реакции	40–60	1–2, может быть дольше при неадекватной реакции
Неглубокие мышцы / без повреждения сосудисто-нервного пучка (за исключением повздошно-поясничных мышц)	40–60	2–3, иногда дольше при неадекватной реакции	40–60	2–3, иногда дольше при неадекватной реакции
Повздошно-поясничные и глубокие мышцы с повреждением сосудисто-нервного пучка или значительными потерями крови				
▪ начальная	80–100	1–2	60–80	1–2
▪ поддержание	30–60	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии	30–60	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии
ЦНС/голова				
▪ начальная	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ поддержание	50	8–21	30	8–21
Горло и шея				
▪ начальная	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ поддержание	50	8–14	30	8–14
Желудочно-кишечные				
▪ начальная	80–100	7–14	60–80	7–14
▪ поддержание	50		30	
Почечные	50	3–5	40	3–5
Глубокие ссадины	50	5–7	40	5–7
Хирургическая операция (крупная)				
▪ До операции	80–100		60–80	
▪ После операции	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 7–14
Хирургическая операция (мелкая)				
▪ До операции	50–80		50–80	
▪ После операции	30–80	1-5, в зависимости от типа процедуры	30–80	1-5, в зависимости от типа процедуры

ТАБЛИЦА 7-2: ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПИКИ УРОВНЯ ФАКТОРА ПЛАЗМЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ (КОГДА ЕСТЬ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ РЕСУРСНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ)

ТИП КРОВОТЕЧЕНИЯ	ГЕМОФИЛИЯ А		ГЕМОФИЛИЯ В	
	ЖЕЛАЕМЫЙ УРОВЕНЬ (МЕ/ДЛ.)	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ (ДНЕЙ)	ЖЕЛАЕМЫЙ УРОВЕНЬ (МЕ/ДЛ.)	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ (ДНЕЙ)
Сустав	10–20	1–2 может быть дольше при неадекватной реакции	10–20	1–2, может быть дольше при неадекватной реакции
Неглубокие мышцы без повреждения сосудисто-нервного пучка	10–20	2–3, иногда дольше при неадекватной реакции	10–20	2–3, иногда дольше при неадекватной реакции
Повздошно-поясничные и глубокие мышцы с повреждением сосудисто-нервного пучка или значительными потерями крови				
▪ начальная	20–40		15–30	
▪ поддержание	10–20	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии	10–20	3–5, иногда дольше из-за вторичной профилактики во время физиотерапии
ЦНС/голова				
▪ начальная	50–80	1–3	50–80	1–3
▪ поддержание	30–50 20–40	4–7 8–14	30–50 20–40	4–7 8–14
Горло и шея				
▪ начальная	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ поддержание	10–20	4–7	10–20	4–7
Желудочно-кишечные				
▪ начальная	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ поддержание	10–20	4–7	10–20	4–7
Почечные	20–40	3–5	15–30	3–5
Глубокие ссадины	20–40	5–7	15–30	5–7
Хирургическая операция (крупная)				
▪ До операции	60–80		50–70	
▪ После операции	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14
Хирургическая операция (мелкая)				
▪ До операции	40–80		40–80	
▪ После операции	20–50	1-5, в зависимости от типа процедуры	20–50	1-5, в зависимости от типа процедуры

Библиография

1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13.

ВОПРОС	ШАГ 1(УРОВЕНЬ 1*)	ШАГ 2 (УРОВЕНЬ 2*)	ШАГ 3 (УРОВЕНЬ 3*)	ШАГ 4 (УРОВЕНЬ 4*)	ШАГ 5 (УРОВЕНЬ 5)
Насколько распространена эта проблема?	Местные и настоящие опросы рандомизированных проб (или перепись)	Систематическое рассмотрение исследований, которые позволяют связать их с местными обстоятельствами **	Местная нерандомизированная проба **	Исследование серии случаев **	Не применимо
Точно ли это диагностическое или контрольное испытание? (Диагноз)	Систематическое рассмотрение Индивидуальных поперечных исследований с постоянным применением эталонного стандарта и маскирования	Индивидуальные поперечные исследования с постоянным применением эталонного стандарта и маскирования	Непоследовательные исследования, или исследования без постоянного применения эталонных стандартов**	Исследование методом случай-контроль, и «плохие или не независимые эталонные стандарты **	Обоснование на основе механизма
Что произойдёт, если мы не включим терапию? (Прогноз)	Систематическое рассмотрение групповых исследований от начала	Групповые исследования от начала	Групповые исследования или контрольная группы рандомизированного исследования *	Исследование серии случаев исследование методом случай-контроль, или прогнозные групповые исследования плохого качества **	Не применимо
Помогает ли это вмешательство? (Польза от лечения)	Систематическое рассмотрение рандомизированных испытаний или исследование с участием одного больного	Рандомизированное исследование или неэкспериментальное обследование с сильным эффектом	Не рандомизированные контролируемые групповые исследования / исследования с отслеживанием **	Исследование серии случаев, исследование методом случай-контроль, или исторически контролируемые исследования **	Обоснование на основе механизма
Каков РАСПРОСТРАНЕННЫЙ вред? (Вред от лечения)	Систематическое рассмотрение рандомизированных исследований, систематическое рассмотрение группового исследования типа “случай-контроль”, исследование с участием одного больного, о котором вы поднимает вопрос или неэкспериментальные обследования с сильным эффектом	Индивидуальное рандомизированное исследование (исключительно) неэкспериментальные обследования с сильным эффектом	Не рандомизированные контролируемые групповые исследования / исследования с отслеживанием (пост-маркетинговое наблюдение) при условии, что есть достаточно цифр, чтобы исключить распространенный вред (Для долгосрочного вреда продолжительность отслеживания должна быть достаточна)**	Исследование серии случаев, исследование методом случай-контроль, или исторически контролируемые исследования**	Обоснование на основе механизма
Каков РЕДКИЙ вред? (Вред от лечения)	Систематическое рассмотрение рандомизированных исследований или исследование с участием одного больного	Рандомизированные исследования или (исключительно) неэкспериментальные обследования с сильным эффектом			
Стоит ли проводить этот тест (ранней диагностики)? (Скрининг)	Систематическое рассмотрение рандомизированных исследований	Рандомизированные исследования	Не рандомизированные контролируемые групповые исследования / исследования с отслеживанием**	Исследование серии случаев, исследование методом случай-контроль, или исторически контролируемые исследования **	Обоснование на основе механизма

* Уровни могут снизиться на основании качества, неточности, ненаправленности исследования (PICO исследования не соответствуют вопросам PICO), из-за несистематичности исследований, или из-за того, что размер абсолютного эффекта очень маленький, Уровень можно классифицировать, если размер эффекта очень большой. .

** Как всегда, систематическое рассмотрение в общем лучше, чем индивидуальное исследование.