

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ**

Рекомендации утверждены  
на IV Конгрессе гематологов России  
(апрель 2018)

Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко

**Авторы:**

Зозуля Н.И.<sup>1</sup>, Кумскова М.А.<sup>1</sup>, Полянская Т.Ю.<sup>1</sup>, Свирин П.В.<sup>2</sup>

**Эксперты:**

Андреева Т.А.<sup>3</sup>, Васильев С.А.<sup>1</sup>, Давыдкин И.Л.<sup>4</sup>, Мамаев А.Н.<sup>5</sup>, Момот А.П.<sup>5</sup>, Петров В.Ю.<sup>2</sup>, Солдатенков В.Е.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва.

<sup>2</sup>ГБУЗ Морозовской Детской городской клинической больницы ДЗМ г. Москвы

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №37», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>5</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул

<sup>6</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербург

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018).

**Список сокращений**

АД – артериальное давление

АИКК - антиингибиторный коагулянтный комплекс

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БЕ - Бетезда единица

ГА - гемофилия А

ГВ - гемофилия В

DDAVP - десмопрессин

ДВ - день введения

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИИТ - индукция иммунологической толерантности

КТ - компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней 10

МНН – международное непатентованное наименование

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПВ - протромбиновое время

ТВ - тромбиновое время

FVIII - фактор свертывания крови VIII

FIX - фактор свертывания крови IX

FXI - фактор свертывания крови XI

FXII - фактор свертывания крови XII

PFA – анализатор функции тромбоцитов (platelet function analyzer)

vWF- фактор Виллебранда

vWF:RCo – ристоцетин-кофакторная активность

vWF:Ag– антиген фактора Виллебранда

ЦНС - центральная нервная система

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	5
2. Классификация	5
3. Клинические признаки	6
4. Диагностика	7
5. Лечение	9
5.1. Лечение кровотечений (по требованию)	10
5.2. Профилактическое лечение	12
5.3. Особенности проведения гемостатической терапии в зависимости от локализации кровотечения	15
6. Лечение ингибиторной гемофилии	17
6.1. Диагностика наличия ингибитора	17
6.2. Лечение по требованию и профилактика при наличии ингибитора	18
6.3. Индукция иммунологической толерантности	19
7. Ортопедическое лечение	21
8. Оперативное лечение	23
9. Иное лечение	23
10. Реабилитация	24
11. Стоматологическая помощь	24
12. Профилактика и диспансерное наблюдение	25
13. Гемофилия у новорожденных	26
14. Вакцинация	26
15. Проведение лабораторных исследований	26
16. Нежелательная медикаментозная терапия	27
17. Особенности ведения больных гемофилией	27
18. Обучение пациентов и членов их семей	28
19. Алгоритм ведения больных с гемофилией	29
20. Информация для пациентов	30
21. Список литературы	33

## Введение

Гемофилия — наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (FVIII) — гемофилия А, или фактора свертывания крови IX (FIX) — гемофилия В.

Гемофилия передается по X-сцепленному рецессивному пути наследования. Примерно у 70% больных имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30-35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания.

Распространенность гемофилии по населению в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ) и составляет 80—85% общего числа случаев. Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (больного гемофилией) и от матери (носителя гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой хромосоме неактивен (болезнь Шерешевского-Тернера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут наблюдаться клинические проявления гемофилии [1].

Кодирование по МКБ-10: D66.0 – Наследственный дефицит фактора VIII и D67.0 - Наследственный дефицит фактора IX.

## Классификация

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX (табл. 1).

**Таблица 1. Классификация гемофилии по степени тяжести**

Форма	Активность FVIII/FIX (норма 50-150%)	Клинические проявления
Тяжелая	< 1%	Дебют заболевания в раннем детском возрасте: рецидивирующий геморрагический синдром преимущественно гематомного типа (преимущественно спонтанные кровотечения)
Средней тяжести	1-5%	
Легкая	>5%	Кровотечения возникают после травм или при проведении инвазивных вмешательств

Около 60-70% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций). Степень тяжести нарушений свертывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит, как правило, от уровня активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания [2, 3].

### Клинические признаки

Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы (табл.2). ГА и ГВ имеют схожую клиническую картину [2].

**Таблица 2. Клинические проявления гемофилии**

Виды кровотечений/кровоизлияний	Частота, %
Типичные	
Гемартрозы крупных суставов	70-90
Гематомы (кровоизлияния в мышцы/мягкие ткани)	20-40
Кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые)	10
Гематурии	5-10
Жизнеугрожающие	
В ЦНС	5
В ЖКТ	
В области шеи/горла	
Забрюшинные гематомы	

Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни с начала активного периода у ребенка (гематомы мягких тканей, посттравматические кровотечения из слизистых, гемартрозы). Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные.

Гемофилия средней тяжести имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более 2% реже возникают кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурии. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни. Геморрагический синдром обычно возникает вследствие значительных травм или при хирургическом лечении. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко [3-4].

## Диагностика

Диагностика гемофилии начинается с выявления наличия геморрагического синдрома в анамнезе у пациента и членов семьи.

При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза пациента рекомендуется выяснять наличие проявлений геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы и гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений (особенно в суставы, мышцы и мягкие ткани); длительных кровотечений после травм или хирургического вмешательства [3].

Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по материнской линии (у мужчин, реже у женщин). Данные персонального анамнеза могут содержать информацию о геморрагических проявлениях у пациента. При сборе анамнеза заболевания необходимо обращать внимание на наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки; у грудных детей – экхимозов, не связанных со значимой травмой, гематом мягких тканей после незначительных ушибов или спонтанных. У некоторых детей кровотечения могут отсутствовать на первом году жизни до тех пор, пока ребенок не начнет ходить [2]. Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления». При легкой форме гемофилии кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента.

При проведении физикального осмотра рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом, возможных при тяжелой и среднетяжелой форме гемофилии [4]. Высоковероятно выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия).

## Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования с целью верификации диагноза и исключения приобретенных дефицитов FVIII/FIX, а также исключения дефицита других факторов свертывания крови [1, 5, 6].

В качестве первого этапа рекомендуется проводить коагулологический скрининг, в ходе которого определяется следующее:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);

- протромбиновое время (ПВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- концентрацию фибриногена (по Клауссу);
- время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви, или с помощью анализаторов функции тромбоцитов PFA-100 и PFA-200);
- подсчет количества тромбоцитов по Фонио.

Для гемофилии характерно увеличение АЧТВ, удлинение времени свертывания крови при сохранении других показателей в пределах нормальных значений. Необходимо иметь в виду, что при проведении скрининга у пациентов с легкой формой гемофилии возможны нормальные значения АЧТВ.

Второй этап диагностики рекомендуется выполнять при выявлении изолированного удлинения АЧТВ, либо при отсутствии изменений в ходе скрининга у пациентов с клиническими признаками легкой формы гемофилии [6]. На данном этапе определяют активность факторов плазменного гемостаза — FVIII, FIX, фактора фон Виллебранда (vWF), факторов свертывания крови XI и XII.

При выявленном снижении активности FVIII или FIX третьим этапом диагностики рекомендуется выполнять определение специфического ингибитора к сниженному фактору. При снижении активности нескольких факторов свертывания крови и/или удлинении фосфолипид-зависимых тестов (АЧТВ с чувствительными реактивами) проводится определение неспецифического ингибитора (волчаночного антикоагулянта).

Для исключения приобретенных дефицитов FVIII, FIX рекомендуется молекулярно-генетическая диагностика нарушений FVIII, FIX [7].

У части больных могут проводиться интегральные тесты оценки гемостаза: исследование свойств сгустка крови (тромбодинамика), тромбоэластография, тест генерации тромбина. Проведение интегральных тестов целесообразно, если нет возможности провести полноценную трехэтапную коагулологическую оценку, а также в некоторых случаях для контроля за проводимой терапией.

Критерии диагноза гемофилии (при наличии геморрагического синдрома в анамнезе больного или семейном анамнезе) [3, 6, 7]:

- отсутствие приобретенных коагулопатий;
- снижение активности FVIII/FIX ниже 50%;
- наличие мутаций генов FVIII или FIX.

Диагноз устанавливается при наличии как минимум двух из трех критериев.

Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений. По показаниям проводятся следующие обследования:



- эзофагогастродуоденоскопия;
- ультразвуковое исследование сустава;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- ультразвуковое исследование мочевыводящих путей;
- ультразвуковое исследование забрюшинного пространства;
- магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей;
- магнитно-резонансная томография головного мозга;
- рентгенография сустава;
- компьютерная томография органов грудной клетки;
- компьютерная томография головного мозга.

Для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) также рекомендуется проведение консультации специалистов. По показаниям возможны консультации [8]:

- травматолога-ортопеда
- хирурга
- уролога
- невролога
- оториноларинголога
- стоматолога

### **Лечение**

Основным принципом лечения гемофилии является специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания.

Необходимо использовать очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII, концентрат FIX, концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда, антиингибиторный коагулянтный комплекс [АИКК]) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (Октоког альфа, Мороктоког альфа, Нонаког альфа, Эптаког альфа (активированный), Симоктоког альфа, Туроктоког альфа). В настоящее время нет оснований для предпочтения друг другу плазматических (содержащих или не содержащих фактор фон Виллебранда) или рекомбинантных факторов свертывания. Поскольку частая смена торговых наименований препаратов FVIII и FIX может привести к повышению риска появления ингибитора, желательно создать условия для длительного (на протяжении многих лет) применения пациентом одного типа препаратов по МНН.

Рекомендуется отдавать предпочтение тому препарату, который при равной эффективности лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в использовании, исходя из конкретных условий [4, 7, 9]. Смена МНН у конкретного пациента при отсутствии зарегистрированных нежелательных явлений на введение используемого препарата и удовлетворительном клиническом ответе на терапию возможна после 100 экспозиционных дней введения концентратов факторов свертывания крови.

Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В редких случаях возможно применение непрерывной инфузии при наличии подобного опыта у лечащего врача. Современная терапия гемофилии базируется на принципе «домашнего лечения». Обязательными условиями для проведения «домашнего лечения» являются: наличие у пациента гемостатических препаратов (препарат находится там же, где пациент), решение о применении гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога, пациент и/или его родственники обучены правилам хранения и использования препаратов.

Использование неочищенных препаратов – компонентов крови (свежезамороженной плазмы или криопреципитата) – рекомендовано только в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

Существует два вида специфической терапии – лечение по факту возникновения кровотечений (по требованию) и профилактическая терапия [4].

### **Лечение кровотечений (по требованию)**

В случае развития кровотечения/кровоизлияния проводится гемостатическая терапия концентратами факторов свертывания крови с расчетом доз препаратов и продолжительности лечения в зависимости от целевого значения активности дефицитного фактора и вида кровотечения (табл. 3).

Во всех случаях рекомендовано сразу использовать достаточную дозу и соблюдать кратность введения препарата [6]. Использование низкой дозы и несоблюдение режима введения снижают эффективность терапии, ведут к ухудшению состояния больного и увеличению расхода препарата. Слишком высокая доза может привести к развитию тромбозов и неоправданно повышает расход препарата.

Имеющиеся индивидуальные колебания фармакокинетических параметров у каждого пациента требуют персонализированной оценки фармакокинетической кривой по показаниям. В случае если у пациента такой анализ проведен, расчет дозы и кратности введения должен проводиться специалистом с учетом имеющихся данных.

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

При введении в дозе 1 МЕ/кг активность FVIII повышается в среднем на 2% (у пациентов старше года) (восстановление активности FVIII - тест восстановления = 2), FIX - в среднем на 1% (тест восстановления = 1).

**Таблица 3. Рекомендуемые уровни фактора и продолжительность терапии при различных видах кровотечений**

Вид кровотечения	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)
Гемартроз	40 - 60	1 – 2 и более	40 - 60	1 – 2 и более
Межмышечные гематомы	40 - 60	2 – 3 и более	40 - 60	2 – 3 и более
<b>Забрюшинная гематома</b>				
начальная	80 – 100	3-5	80 – 100	1 – 2
поддерживающая	30 - 60	3 – 5 и более	30 - 60	3 – 5 и более
<b>Внутричерепное кровоизлияние</b>				
начальная	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
поддерживающая	50	8 - 21	30	8 - 21
<b>Кровоизлияние в шею и горло</b>				
начальная	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
поддерживающая	50	8 - 14	30	8 - 14
<b>ЖКТ кровотечение</b>				
начальная	80 – 100	1 – 6	60 – 80	1 – 6
поддерживающая	50	7 - 14	30	7 - 14
Почечное кровотечение	50	3 - 5	40	3 - 5
<b>Оперативное лечение</b>				
предоперационная	80 – 100	1-2	60 – 80	1-2
послеоперационная	40 - 60	7 - 14	30 – 50	7 - 14
<b>Кровотечение из слизистых полости рта</b>				
начальная	80 – 100	1	60 – 80	1
поддерживающая	50	2 – 3 и более	30	2– 3 и более

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

Расчет дозы концентрата FVIII у пациентов старше 1 года проводится следующим образом: доза (МЕ) = масса тела (кг) x (требуемая активность – базальная активность) x 0,5.

Расчет дозы концентрата FVIII у детей первого года жизни проводится следующим образом: доза (МЕ) = масса тела (кг) x (требуемая активность – базальная активность).

Расчет дозы концентрата FIX проводится следующим образом: доза (МЕ) = масса тела (кг) x (требуемая активность – базальная активность).

Для экстренного контроля эффективности терапии допустимо использование теста АЧТВ или тромбоэластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 40—50%.

Учитывая вариабельность фармакокинетических показателей у каждого конкретного пациента заместительная терапия требует клинического и, при необходимости, лабораторного контроля. Клинический контроль должен проводиться гематологом при обращении пациента, родителями и самим пациентом постоянно. В основе клинического контроля лежит оценка динамики геморрагических проявлений и ее сопоставление с проводимой заместительной терапией. Лабораторный контроль включает определение активности дефицитного фактора в крови, тест восстановления, оценку фармакокинетической кривой (с расчетом периода полувыведения). Для оценки результативности гемостатической терапии возможно проведение интегральных тестов: тромбоэластография, тест генерации тромбина, тромбодинамика в динамическом наблюдении [8].

### **Профилактическое лечение**

Профилактическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией.

Профилактика заключается в систематическом введении факторов свертывания крови с целью предотвращения кровотечений, развития гемофилической артропатии и инвалидности.

Существует 4 вида профилактики (табл.4). Профилактическая терапия, которая начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода гемартроза называется первичной.

Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Решение о начале постоянной профилактической заместительной терапии необходимо принимать с учетом состояния венозного доступа. При необходимости может решаться вопрос об установке центрального венозного катетера [10].

Пациентам с частыми повторяющимися кровоизлияниями в суставы (особенно в суставы-мишени) рекомендовано проводить вторичную или третичную профилактику [11]. Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение сустава, но

уменьшает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование заболевания суставов и улучшить качество жизни.

**Таблица 4. Виды профилактики при гемофилии**

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

Вторичная профилактика начинается после двух или более гемартрозов при наличии минимальных признаков повреждения сустава. Третичная профилактика назначается в любом возрасте при наличии повреждения сустава/суставов. Может быть постоянной или краткосрочной (периодической).

Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации. Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.

Профилактическое введение препарата лучше проводить утром, чтобы максимальные уровни фактора в крови были в период наибольшей активности. Протокол проведения профилактической терапии должен быть по возможности индивидуализированным, с учетом возраста, венозного доступа, фенотипа кровотечений, базовой активности дефицитного фактора, физической и социальной активности пациента, коморбидности и особенностей фармакокинетической кривой.

Существуют различные модели профилактики, основные из которых представлены в табл. 5. Наиболее часто используется шведская модель профилактики: инфузия препарата

FVIII в дозе 20-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю пациентам с ГА и FIX в дозе 25-40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю пациентам с ГВ.

**Таблица 5. Основные модели профилактического лечения**

<b>Шведская модель</b>	<b>Канадская модель</b>	<b>Французская модель</b>
Начало лечения в возрасте 1—2 лет или после первого кровотечения	Начало лечения в возрасте 1-2,5 года	Начало лечения в возрасте до 3 лет (после развития второго гемартроза)
Дозы: 20-40 МЕ/кг каждый второй/третий день (2-3 раза/неделю)	Шаг 1* - 50 МЕ/кг в неделю Шаг 2* - 30 МЕ/кг 2 раза в неделю Шаг 3* - 25 МЕ/кг 3 раза в неделю	Шаг 1** - 50 МЕ/кг в неделю Шаг 2** - 30 МЕ/кг 2 раза в неделю (фиксированные дни) Шаг 3** - 25 МЕ/кг в дни 1 и 3; 30 МЕ/кг в день 5

\* Переход к следующему шагу при развитии 3 кровотечений в один сустав или 4 кровотечений в суставы/мышцы за 3 месяца, либо 5 кровотечений в один сустав независимо от времени.

\*\* Переход к следующему шагу при развитии спонтанного гемартроза.

У детей раннего возраста при наличии сложности с венозным доступом рекомендовано начинать терапию с введения более высоких доз, например, 50–70 МЕ/кг 1 – 2 раза в неделю для пациентов с ГА и 1 раз в неделю для пациентов с ГВ. По мере роста пациента и возможного ухудшения клинического фенотипа заболевания с учащением возникновения геморрагического синдрома частота введения должна увеличиваться, а разовая доза снижаться до средних терапевтических значений [9, 10].

При профилактической терапии рекомендуется проведение клинического и лабораторного контроля.

При клиническом контроле решение о недостаточной эффективности профилактической терапии принимается в следующих случаях: более двух эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появление признаков хронического синовита или артропатии, возникновение спонтанных геморрагических проявлений другой локализации. Лабораторный контроль заключается в определении остаточной активности фактора перед следующим введением (должна быть не ниже 1%), контроле наличия ингибитора, и, по возможности, в проведении фармакокинетического исследования [12].

Причинами недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии могут быть:

- появление ингибитора к фактору свертывания крови,
- слишком низкая дозы и/или кратность введения;
- несоблюдение режима и доз введения пациентом или его родителями;

- индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата.

При наличии клинических или лабораторных данных о неэффективности профилактической терапии принимается решение о повышении дозы или кратности введения препарата. Учитывая, что основная задача профилактической заместительной терапии – сохранение качества жизни пациента, у пациентов с высоким уровнем физической активности допустимо повышение стандартных доз или увеличение кратности введения препарата.

### **Особенности проведения гемостатической терапии в зависимости от локализации кровотечения**

#### Гемартрозы и кровоизлияния в мышцы

Заместительную терапию рекомендовано начинать как можно быстрее, как только пациент ощутил первые субъективные симптомы: боль, чувство распирания, дискомфорт, нарушение функции.

Кровоизлияния в суставы проявляются дискомфортом, болью, нарушением функции, флюктуацией. Гематомы, как и гемартрозы, сопровождаются болевым синдромом, нарушением функции конечности. Кровоизлияния наиболее опасны в участках, где они могут нанести ущерб нервно-сосудистой системе (например, подвздошная, икроножная мышцы). При развитии выраженного болевого синдрома возможно проведение кратковременной иммобилизации, которая должна сниматься сразу после прекращения болей. При болевом синдроме показано использование местной гипотермии на 15 – 20 минут каждые 4 – 6 часов только в течение первых суток.

Реабилитационные мероприятия и ЛФК целесообразно начинать после прекращения болевого синдрома с учетом состояния места повреждения. Если пациент не получает постоянное профилактическое лечение, после купирования кровотечения показана кратковременная профилактика, особенно на время реабилитации [4, 6, 9].

Пункции сустава с аспирацией содержимого показаны при: гемартрозе с болевым синдромом, при наличии большого объема крови в полости сустава, при признаках развития гнойного артрита, развитии на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений.

#### Кровоизлияния в ЦНС

Заместительную терапию рекомендовано начинать при подозрении на кровоизлияние в ЦНС до проведения диагностики. Любая черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может вызвать внутричерепное кровоизлияние. Травма спины может привести к кровоизлиянию в спинномозговой канал. Возможны также спонтанные кровоизлияния в ЦНС. Признаками внутричерепного кровоизлияния могут быть: сохраняющаяся и нарастающая головная боль, сонливость, немотивированное

беспокойство или заторможенность, повторная рвота или срыгивание, другая очаговая или общая неврологическая симптоматика.

У детей первых месяцев жизни возможны кровоизлияния с минимальными симптомами или бессимптомные. Даже минимальные кровоизлияния в ЦНС являются жизнеугрожающими, требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения КТ или МРТ головного мозга [2, 6, 13].

Решение о проведении инвазивного вмешательства у взрослых пациентов с кровоизлиянием в ЦНС принимается коллегиально с учетом сопутствующих заболеваний.

После кровоизлияния в ЦНС рекомендована обязательная профилактическая терапия в течение 3—6 месяцев.

### Кровотечения из ЖКТ

При подозрении на кровотечение из ЖКТ рекомендуется незамедлительно начинать заместительную терапию фактором свертывания.

Острые кровотечения из ЖКТ могут проявляться кровавой рвотой, рвотой с прожилками крови или «кофейной гущей», кровавистым стулом или меленой. Характерны резкая слабость, учащение пульса, падение АД, сухость во рту, бледность кожи.

Кровотечения из ЖКТ развиваются, как правило, на фоне сопутствующей патологии ЖКТ: язвенная болезнь, эрозии, полипы, воспалительные заболевания кишечника и др. Такие кровотечения являются жизнеугрожающими и требуют экстренной госпитализации и немедленного проведения адекватной заместительной терапии. Необходимо срочно установить источник кровотечения, для чего проводятся гастроскопия, колоноскопия, УЗИ, рентгенологическое исследование ЖКТ с барием.

Помимо заместительной терапии, показана терапия ингибиторами фибринолиза и лечение местного процесса, приведшего к развитию кровотечения. Следует регулярно проводить общий анализ крови и, по мере необходимости, лечение анемии [2, 6, 13].

### Почечные кровотечения

Помимо заместительной терапии, рекомендовано соблюдение постельного режима и проведение гидратации (3 л/м<sup>2</sup>) в первые 48 часов. Не рекомендуется применение ингибиторов фибринолиза. Дополнительно возможно назначение преднизолона. Пациентам, у которых развилось почечное кровотечение, необходимы консультация уролога и урологическое обследование. [3, 4, 8, 14]



## **Лечение ингибиторной гемофилии**

### Общая информация

Появление ингибитора к FVIII/FIX считается самым тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии. Ингибиторы – алло-антитела (IgG), которые нейтрализуют экзогенные FVIII/FIX.

Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на профилактической терапии.

Наиболее часто ингибиторы появляются у пациентов с тяжелой формой гемофилии (до 30% пациентов с тяжелой формой ГА и до 3-5% пациентов с тяжелой формой ГВ). Наиболее часто ингибитор развивается в первые 50 (100) дней введения (ДВ) фактора и после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве.

При тяжелой форме гемофилии появление ингибитора не влияет на количество и локализацию кровотечений. Но поскольку при появлении ингибиторов заместительная терапия факторами становится неэффективной, риск тяжелых осложнений и даже смерти от кровотечения у этих больных выше.

При умеренной или легкой гемофилии ингибитор может нейтрализовать эндогенный FVIII/FIX, тем самым преобразуя клинический фенотип заболевания в тяжелую форму.

При ингибиторной ГВ до 50% пациентов могут иметь тяжелые аллергические реакции, в том числе анафилаксию, при применении FIX. Такие реакции часто бывают первым симптомом развития ингибитора [15].

### **Диагностика наличия ингибитора**

Рекомендовано использование метода Бетезда в модификации Нимегена, единицы измерения – единицы Бетезда (БЕ) и подтверждение диагноза путем повторного определения ингибитора с интервалом в 1 неделю. Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора  $\geq 0,6$  БЕ [4, 12].

Подтверждение наличия ингибитора и определение его титра выполняется в коагулологической лаборатории. У детей оценка наличия ингибитора должна проводиться каждые 5 дней первые 20 ДВ, каждые 10 дней с 21 до 50-й ДВ, а затем не менее 2 раз в год до 100 ДВ. У пациентов с более чем 100 ДВ препарата оценка наличия ингибитора должна проводиться 1 раз в год и дополнительно в следующих ситуациях: снижение эффективности заместительной терапии факторами при введении адекватных доз, появление или увеличение количества кровотечений на профилактической терапии, отсутствие достаточного повышения уровня фактора в крови после введения препарата. Кроме того, диагностика ингибитора также должна проводиться в следующих ситуациях:

- при смене препарата (через 10-20 ДВ и через 6 месяцев терапии);
- перед хирургическими вмешательствами и после операции при отсутствии адекватного повышения уровня фактора в крови после введения препарата;
- через 4 недели после окончания проведения интенсивной терапии.

Классификация ингибиторов:

- титр ингибитора  $< 5$  БЕ - ингибитор в низком титре (низкорреагирующий);
- титр ингибитора  $\geq 5$  БЕ - ингибитор в высоком титре (высокорреагирующий).

Ингибиторы в низком титре могут иметь транзиторный характер и исчезать в течение 6 месяцев. Ингибиторы в высоком титре обычно носят постоянный характер. При длительном отсутствии заместительной терапии их титр может снизиться, но при возобновлении терапии через 3-5 дней может развиться анамнестическая реакция.

При очень низком титре ( $< 0,6$  БЕ) ингибитор может не выявляться при исследовании методом Бетезда, но может обуславливать укорочение периода полувыведения и восстановления фактора [16].

### **Лечение по требованию и профилактика при наличии ингибитора**

У пациентов с низким титром ингибитора кровотечение рекомендовано купировать введением концентрата фактора свертывания крови в дозах, превосходящих стандартные в 3 раза. При отсутствии эффекта необходимо применение препаратов шунтирующего действия. Выбор препарата для лечения должен основываться на титре ингибитора, клиническом ответе на терапию и характере кровотечения.

Купирование кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора рекомендовано проводить лечение только препаратами шунтирующего действия [9].

В настоящее время существуют 2 группы шунтирующих препаратов: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и активированный рекомбинантный фактор VII (эптаког альфа (активированный)). Достоверной разницы в эффективности, безопасности и стоимости лечения этими препаратами не получено. Однако имеются данные об индивидуальных особенностях ответа пациента на каждый из препаратов, что необходимо учитывать при выборе препарата

Дозы препаратов с шунтирующим механизмом действия для купирования кровотечения:

- АИКК назначается в дозе 50 – 100 Ед/кг каждые 12 часов. Максимальная суточная доза 200 Ед/кг;
- эптаког альфа (активированный) назначается в дозе 90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до остановки кровотечения. Возможно однократное введение в сутки в дозе 270 мкг/кг.

При ингибиторной гемофилии возможно проведение профилактической терапии. Длительная профилактическая терапия проводится АИКК в различных режимах:

- при проведении индукции иммунологической толерантности (ИИТ) в дозе 50–100 Ед/кг каждые 12 часов до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ;
- вне ИИТ в дозе 30 – 100 Ед/кг 3 раза в неделю или через день.

Краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию возможно проводить препаратом эптаког альфа (активированным) в режиме 90 мкг/кг 1 раз в сутки [12, 15, 16].

### **Индукция иммунологической толерантности**

У пациентов с ингибиторной формой ГА первой линией терапии рекомендовано проведение ИИТ с целью элиминации ингибитора [12].

Оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора. Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. Если титр ингибитора составляет > 10 БЕ, то рекомендуется прекратить инфузии концентрата FVIII, перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами и контролировать титр ингибитора. Тем не менее, сохранение высокого титра ингибитора не является противопоказанием к назначению ИИТ.

При проведении ИИТ недопустимо менять препарат концентрата FVIII, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии. Перед проведением ИИТ необходимо убедиться в наличии достаточного количества препарата концентрата FVIII.

Существуют различные протоколы проведения ИИТ (табл.6). Оптимального режима проведения ИИТ нет. Для пациентов с высокореагирующим ингибитором, независимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ, рекомендована начальная схема 100 – 150 МЕ/кг FVIII каждые 12 часов. Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50 – 100 МЕ/кг FVIII ежедневно или каждый второй день.

**Таблица 6. Протоколы проведения ИИТ**

Протокол	Режим терапии
Низкодозный (Нидерланды)	FVIII, 25 МЕ/кг через день (в основном для низкореагирующих ингибиторов)
Промежуточный	FVIII, 50-100 МЕ/кг ежедневно
Высокодозный (Боннский протокол)	FVIII, 100-150 МЕ/кг 1-2 раза в сутки + АИКК, 50 Ед/кг 2 раза в сутки
Шведский протокол	FVIII, до 40—100% в плазме на протяжении 2—3 недель, в/в иммуноглобулин, циклофосфамид, преднизолон, гемосорбция (при титре ингибитора более 10 БЕ)

Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после достижения следующих показателей: титр ингибитора - менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления (более 70%) и нормализация периода полувыведения (более 7 часов). Дозу препарата снижают постепенно по схеме с постоянным лабораторным контролем. После достижения дозы в 30 – 50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо длительно продолжать терапию в этой дозе в режиме вторичной/третичной профилактики. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора. Максимальная длительность ИИТ 3 года. Критерии эффективности ИИТ представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Критерии эффективности ИИТ**

Эффективность	Критерии
Полный успех	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Титр ингибитора &lt; 0,6 БЕ (не менее чем при двух последовательных определениях)</li> <li>– Нормализация показателя восстановления (70% и более) на протяжении более чем двух месяцев</li> <li>– Нормализация периода полувыведения (более 7 часов)</li> </ul>
Частичный успех	Присутствие двух из трех критериев
Частичный ответ	Присутствие одного из трех критериев
Отсутствие ответа	Не выполняется ни один из критериев на протяжении 12 месяцев и более

Препарат для проведения ИИТ подбирают индивидуально на основании результатов фармакокинетического исследования.

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

Для купирования геморрагического синдрома вовремя ИИТ рекомендовано применение препаратов с шунтирующим механизмом действия: АИКК и эптакоег альфа (активированный) [15, 16].

При отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течении 12 месяцев от начала высокодозной терапии рекомендовано прекратить ИИТ и перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами. Возможно повторное проведение ИИТ с использованием другого препарата или изменением режима терапии.

Опыт проведения ИИТ у пациентов с ингибиторной ГВ ограничен. Это обусловлено очень низкой эффективностью и наличием аллергических реакций.

## **Ортопедическое лечение**

У большинства пациентов с гемофилией вследствие рецидивирующих гемартрозов формируются различные повреждения опорно-двигательного аппарата.

### Хронический синовит

При развитии хронического синовита рекомендовано проведение профилактической заместительной терапии концентратом фактора в режиме, который позволит предотвратить развитие спонтанных гемартрозов. Важно также выполнение ежедневных упражнений (ЛФК), направленных на укрепление мышц и поддержание подвижности сустава [3, 8, 11].

Хронический синовит развивается после повторных гемартрозов. Как правило, он обусловлен отсутствием или недостаточной эффективностью заместительной терапии. Проявляется длительно сохраняющимся повышением температуры над пораженным суставом, увеличение объема мягких тканей в области сустава, рецидивирующими кровоизлияниями, ограничением подвижности.

Диагностика включает выявление клинических признаков, УЗИ и/или МРТ суставов. Терапия проводится совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией. При сохранении признаков воспаления показана терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (ингибиторами СОХ-2).

При недостаточной эффективности заместительной терапии возможно проведение курса пункций сустава с введением стероидных противовоспалительных препаратов (на первом этапе); далее вариантами выбора являются химическая или эндоскопическая синовэктомия, а при их недостаточной эффективности – хирургическая коррекция.

### Хроническая деформирующая артропатия

Терапию рекомендовано проводить совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией.

Хроническая деформирующая артропатия возникает вследствие прогрессирующего течения хронического синовита и рецидивирующих кровоизлияний в суставы. Проявляется остеопорозом, нарушением структуры, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава.

Основой профилактики развития хронической артропатии является адекватная постоянная профилактическая заместительная терапия. Своевременное лечение синовита также необходимо для предотвращения развития артропатии. Диагностика артропатии основана на выявлении клинических признаков и на результатах инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ [8].

Целью лечения уже развившейся хронической артропатии является улучшение функционирования сустава и уменьшение болевого синдрома. Для борьбы с болевым синдромом оптимально использовать ингибиторы СОХ-2. Для восстановления функции сустава, состояния мышц проводят курсы ЛФК и физиотерапии. В ряде случаев эффективно использование тренажеров. На начальных этапах восстановительного лечения показано проведение курсов препаратов гиалуроновой кислоты. При недостаточной эффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение, которое должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения пациентов с гемофилией.

### Псевдоопухоли

Псевдоопухоли формируются вследствие неправильной терапии кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью, которая может быть затронута вторично, или при поднадкостничных кровоизлияниях. Проявлениями псевдоопухоли являются стабильное опухолевидное образование, оттесняющее окружающие ткани, которое существует на протяжении многих месяцев или лет и не имеет тенденции к обратному развитию на фоне интенсивной заместительной терапии факторами. При отсутствии лечения псевдоопухоль может достигать гигантских размеров, создавая давление на нейроваскулярные структуры и вызывая патологические переломы.

Диагностика псевдоопухоли включает физикальное обследование, проведение рентгенографии, КТ или МРТ пораженного сегмента тела.

Лечение рекомендовано проводить совместно хирургами и гематологами. На первом этапе возможна попытка интенсивной заместительной терапии в течение 6 – 8 недель с последующим контролем посредством МРТ. Если образование не имеет тенденции к обратному развитию, рекомендовано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы [3, 6]. Операция должна проводиться специалистами, имеющими опыт хирургического ортопедического лечения больных гемофилией.

### Переломы

При развитии перелома рекомендовано незамедлительное начало заместительной терапии концентратом факторов свертывания. В течение первых 3-5 дней необходимо поддержание уровня фактора в крови не менее 50-100% (в зависимости от локализации и тяжести травмы). Постоянная заместительная терапия фактором должна проводиться в течение 10-14 дней [6].

Риск развития переломов у пациентов с гемофилией связан с остеопорозом и гемофилической артропатией. Сразу после стабилизации перелома следует приступить к проведению восстановительной терапии.

## Оперативное лечение

Любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры рекомендовано проводить под прикрытием заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови.

У больных с гемофилией хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения как осложнений гемофилии, так и не связанных с гемофилией заболеваний. Перед любым хирургическим вмешательством необходима консультация в центре лечения гемофилии. Если есть возможность, оперативное лечение лучше проводить в специализированном стационаре. Оперативное вмешательство у пациентов с ингибиторной гемофилией должно проводиться только в условиях специализированного стационара. Анестезиолог должен иметь опыт лечения пациентов с нарушениями свертываемости крови [4, 6, 8, 17].

Необходим строгий мониторинг коагулограммы, активности фактора и скрининг на наличие ингибитора. Дозы и продолжительность терапии концентратом фактора свертывания крови зависят от типа оперативного вмешательства (таблица 3).

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

## Иное лечение

Для остановки кровотечений/кровоизлияний у пациентов с гемофилией рекомендована дополнительная гемостатическая терапия. В качестве дополнительной гемостатической терапии возможно использование следующих лекарственных препаратов [2, 4, 9]:

- Десмопрессин (DDAVP). Применение десмопрессина может поднимать активность FVIII у пациентов с легкой ГА. Препарат вводится внутривенно или подкожно в разовой дозе 0,3 мкг/кг. Возможно использование специального назального спрея. Разовая доза - 300 мкг. Следует избегать применения десмопрессина у детей до 4 лет и у пациентов старше 60 лет. Препарат вводится однократно, при повторном введении через короткий промежуток времени возможно развитие тахифилаксии. Имеется большая индивидуальная вариабельность ответа на введение DDAVP, поэтому, перед его назначением, для оценки индивидуальной реакции, необходимо выполнить тест восстановления (анализ активности FVIII до и через 1 час после введения терапевтической дозы). Длительность терапии DDAVP у детей не должна превышать 1 – 2 дней [18, 19].
- Ингибиторы фибринолиза. Используются как дополнение к специфической заместительной терапии. Наиболее эффективны при кровотечениях из ран слизистых оболочек. Могут использоваться для лечения кровотечений других локализаций. Запрещено использовать при почечных кровотечениях.

- Местные гемостатические препараты. При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран показано использование местных гемостатических препаратов. Эти препараты применяются совместно с заместительной терапией и призваны оптимизировать местный гемостатический эффект.

### **Реабилитация**

Пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата рекомендовано долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация. Этим пациентам рекомендуется санаторно-курортное лечение с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса [8, 14, 17].

Основным клиническим проявлением гемофилии являются рецидивирующие кровоизлияния в суставы, что необратимо приводит к развитию деформирующей артропатии и хронического синовита у этих пациентов. Поражение опорно-двигательного аппарата существенно лимитирует социальную адаптированность пациентов, ухудшает их качество жизни. Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

Возможны такие виды физиотерапии, как:

- воздействие ультразвуком при заболеваниях суставов;
- лекарственный ультрафонофорез при заболеваниях суставов;
- электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов;
- воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия);
- воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ);
- воздействие переменным магнитным полем (ПеМП).

Пациентам с гемофилией и членам их семьи целесообразно проведение школ психологической адаптации.

### **Стоматологическая помощь**

Для больных гемофилией важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку. Плановые стоматологические осмотры должны проводиться не менее 2 раз в год. Обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами. Однако необходимо иметь в свободном доступе гемостатические препараты (концентраты факторов VIII/IX, DDAVP, антифибринолитические препараты).



Проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии рекомендуется только после введения концентрата фактора свертывания. При легкой форме гемофилии введение концентрата фактора свертывания не является обязательным, у этой группы пациентов может быть использована терапия DDAVP [18, 19].

При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры рекомендовано выполнять под строгим контролем гемостаза и после консультации.

При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой кислоты или других антифибринолитических препаратов с целью снижения потребности в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов. При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может потребоваться госпитализация пациента в стационар [10].

Следует воздержаться от применения НПВП, особенно ацетилсалициловой кислоты.

Особого внимания требует профилактика во время стоматологических процедур у пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

### **Профилактика и диспансерное наблюдение**

При наличии показаний (рецидивирующие кровоизлияния в суставы, другие угрожающие кровотечения, предстоящее инвазивное лечение и др.) пациентам со среднетяжелой и легкой формами рекомендована профилактическая терапия [9, 10].

Профилактическая терапия концентратами FVIII или FIX, а также препаратами «шунтирующего действия» - основа ведения пациентов с тяжелой формой гемофилии. Профилактическое лечение проводится на дому пациентом или его родственниками.

Ключевыми показателями улучшения состояния и качества жизни больных с гемофилией являются предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных, мышечных дегенеративных изменений и отсутствие спонтанных кровоизлияний.

Всех пациентов с гемофилией рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре. У пациентов или врачей, к которым они обращаются, круглосуточно должна быть возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных с нарушениями гемостаза. Ведение и лечение пациентов с гемофилией проводится группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией [13].

Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должен проводиться не менее двух раз в год; остальными специалистами — по необходимости. Целесообразно проведение 1 раз в год диспансеризации в специализированном центре, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с гемофилией включает:

- оценку наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация;
- оценку изменения психологического или социального статуса пациента;
- оценку состояния периферической венозной системы;
- лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, ингибиторов;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др.

### **Гемофилия у новорожденных**

При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с гемофилией, необходимо выбрать наиболее атравматичный способ. Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается гемофилия. После родоразрешения желательно отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свертывания крови. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До момента диагностики у новорожденных с предполагаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (исключая диагностику гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций [6].

### **Вакцинация**

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, то необходима заместительная терапия факторами свертывания крови для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [3, 4, 8].

### **Проведение лабораторных исследований**

Лабораторные анализы лежат в основе диагностики и контроля у пациентов с гемофилией. Требования к условиям и технике отбора образцов и выполнения исследований не отличаются от стандартных. Важным аспектом лабораторных исследований является участие в системе контроля качества. При диагностике гемофилии

оптимально участвовать не только в государственной, но и в международной системе контроля качества лабораторных исследований, охватывающей основные коагулологические параметры [5].

### **Нежелательная медикаментозная терапия.**

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

### **Особенности ведения больных гемофилией**

Гарантированное бесперебойное обеспечение концентратами FVIII и FIX у пациентов с неосложненной гемофилией или препаратами «шунтирующего действия» у пациентов с ингибиторной формой гемофилии, обучение применению этих препаратов членов семьи больных гемофилией является приоритетом в организации помощи больным гемофилией [9].

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

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

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

### **Обучение пациентов и членов их семей**

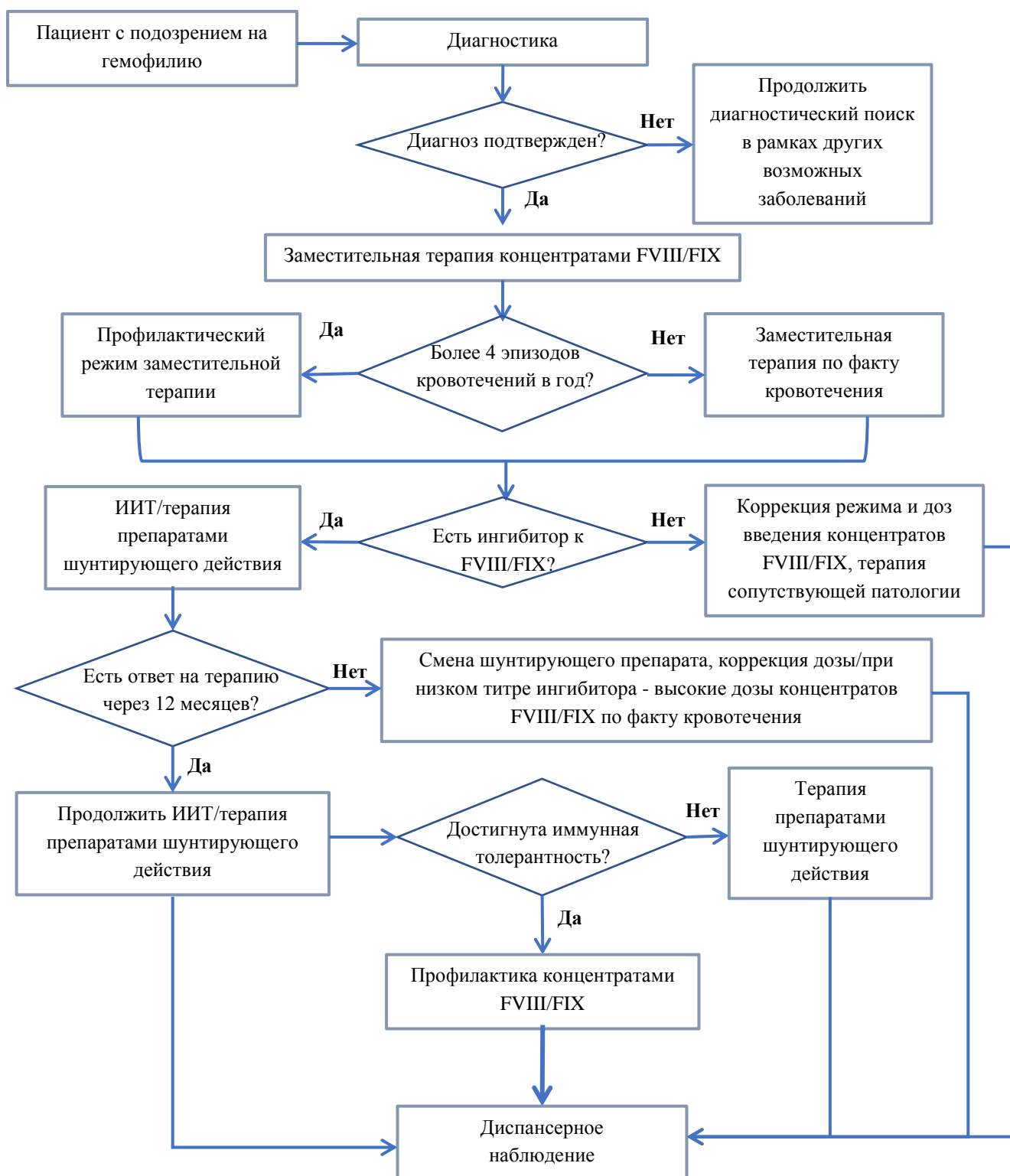
Обучение пациентов и членов их семей – необходимое условие обеспечения адекватной помощи таким больным. Обучение начинается сразу после установления диагноза и проводится на постоянной основе врачами и медицинскими сестрами центра, в котором наблюдается пациент. Обучение проводится индивидуально при посещении центра и в рамках школы больных гемофилией [13].

Основные направления обучения пациента и членов его семьи:

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

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

## Алгоритм ведения пациентов с гемофилией



## Информация для пациентов

Центры по лечению пациентов с гемофилией:

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, отдел коагулопатий. Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167. Тел +7 (495) 612 29 12.

ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва, гематологическое отделение. 4-ый Добрынинский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049. Тел. +7 (499) 236 15 87.

Городской центр по лечению гемофилии СПб. ГБУЗ «Городская поликлиника № 37». Гороховая ул., д. 6, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 315 48 71.

НИИ гематологии и трансфузиологии. 2-ая Советская ул., д. 16, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 274 56 50.

ФГБУ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Красноармейская ул., д. 72, г. Киров, 610027. Тел. +7 (8332) 67 9197

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Краевой центр патологии гемостаза. Ляпидевского ул., д. 1, г. Барнаул, 656024. Тел. +7 (3852) 68 98 80.

### **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ БОЛЬНОГО НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

я, \_\_\_\_\_

Я согласен, что мое участие в программе профилактического лечения накладывает на меня следующие обязанности:

Проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

в\_\* \_\_\_\_\_

В случае невыполнения моих обязанностей, врачебных рекомендаций или обследований мое участие в программе профилактического лечения будет прекращено.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ г.

(подпись)

\* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ РОДИТЕЛЕЙ  
(ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) РЕБЕНКА НА ПРОВЕДЕНИЕ  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

я, \_\_\_\_\_ ,

(Ф.И.О. полностью, степень родства или статус)

согласен на участие моего ребенка

в программе профилактического лечения концентратами факторов свертывания крови. О возможных побочных реакциях и результатах лечения предупрежден (а). О необходимости соблюдать график наблюдения и лабораторных обследований предупрежден (а).

Я имею возможность вводить этот препарат по месту жительства и ознакомлен (а) с правилами его введения. Я информирован (а) о необходимости:

Своевременно проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

В \_\_\_\_\_ \*

Я информирован (а), что в случае невыполнения этих требований имеется значительный риск развития у моего ребенка тяжелых осложнений.

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

(подпись)

\* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

**Протокол гемостатической терапии концентратами факторов свертывания крови за**

\_\_\_\_\_ **200** \_\_ года

**Ф.И.О. больного** \_\_\_\_\_

**Вес** \_\_\_\_\_ (кг)

**Дата рождения** \_\_\_\_\_ **Тел.** \_\_\_\_\_ **Диагноз** \_\_\_\_\_

№ п/п	Дата и время обострения	Характер обострения	Дата и время введения концентрата	Наименование препарата	М.Е. фактора	Клинический эффект (время наступления улучшения и его проявления - уменьш. боли, объема кровоизлияния и др.)	Подпись больного
1.	01.01.01	гемартроз прав. локтевого сустава	01.01.01 15.00		500	15.45 уменьшение боли	
2.							

Расчет дозы концентрата, необходимой для введения:

Острые гемартрозы: 1 сустав - 20 МЕ\кг массы тела

2 и более суставов - 30 МЕ \кг массы тела

Гематомы небольших размеров: 20 МЕ\кг массы тела

Забрюшинные гематомы: 40 МЕ \кг массы тела

Подпись лечащего врача

Подпись пациента

**ВНИМАНИЕ!**

Вводить концентраты факторов свертывания крови необходимо в самом начале кровоизлияния!

Для консультаций звонить по тел. \_\_\_\_\_ (круглосуточно)



## Список литературы

1. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию — М.: Ньюдиамед-АО, 1998
2. Руководство по гематологии в 3 томах / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005
3. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006; 18—74
4. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Доступно в интернете по адресу [www.WFH.org](http://www.WFH.org).
5. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: Форма Т, 2006
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia (WFH). *Haemophilia* 2013; 19:e1—e47
7. 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
8. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders. First Edition, June2007. Доступно по адресу:  
[http://www.lhsc.on.ca/Health\\_Professionals/Bleeding\\_Disorders/comprehensive\\_care\\_canada\\_2008.pdf](http://www.lhsc.on.ca/Health_Professionals/Bleeding_Disorders/comprehensive_care_canada_2008.pdf)
9. Richards M, Williams M, Chalmers E et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149:498—507
10. 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—1113. 920
11. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232:25—32
12. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии: монография / Под ред. И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. — Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017
13. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL et al. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979; 1:13—27. 921
14. Colvin BT, Astermark J, Fischer K et al. European principles of. *Haemophilia care*. *Haemophilia* 2008; 14:361—374
15. Зозуля Н. И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Автореферат дисс. д. м. н. — М., 2010
16. Collins PW, Chalmers E, Daniel P et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). *Br J Haematol* 2013; 160:153—170.
17. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18:319—325.

18. 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
19. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul fibrinolysis* 2010;21(7):615-9