

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Гемофилия** |
| МКБ 10: **D66, D67** |
| Возрастная категория: **дети, взрослые** |
| Год утверждения: **2020 (пересмотр не реже 1 раза в 3 года)**ID: **КР127** |
|  |
| Профессиональные ассоциации: |
| * **Национальное гематологическое общество**
* **Национальное общество детских гематологов, онкологов**
 |
| **Одобрены**Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_202\_ г. |

Оглавление

**Утверждены**

Национальным гематологическим обществом/Национальным обществом детских гематологов, онкологов

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2020 г.

[Ключевые слова 4](#_Toc533513075)

[Список сокращений 5](#_Toc533513076)

[Термины и определения 6](#_Toc533513077)

[1. Краткая информация 7](#_Toc533513078)

[1.1 Определение 7](#_Toc533513079)

[1.2 Этиология и патогенез 7](#_Toc533513080)

[1.3 Эпидемиология 7](#_Toc533513081)

[1.4 Кодирование по МКБ 10 7](#_Toc533513082)

[1.5 Классификация 7](#_Toc533513083)

[1.6 Клиническая картина 8](#_Toc533513084)

[2. Диагностика 9](#_Toc533513085)

[2.1 Жалобы и анамнез 9](#_Toc533513086)

[2.2 Физикальное обследование 10](#_Toc533513087)

[2.3 Лабораторная диагностика 10](#_Toc533513088)

[2.4 Инструментальная диагностика 12](#_Toc533513089)

[2.5 Консультации специалистов 12](#_Toc533513090)

[2.6 Дополнительные исследования 12](#_Toc533513091)

[2.7 Особенности мониторинга гемофилии 13](#_Toc533513092)

[3. Лечение 13](#_Toc533513093)

[3.1 Консервативное лечение 13](#_Toc533513094)

[3.2. Лечение ингибиторной гемофилии 22](#_Toc533513095)

[3.3 Ортопедическое лечение. 26](#_Toc533513096)

[3.4 Оперативное лечение 28](#_Toc533513097)

[3.5 Иное лечение 29](#_Toc533513098)

[4. Реабилитация 30](#_Toc533513099)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 30](#_Toc533513100)

[7. Организация медицинской помощи 35](#_Toc533513101)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 36](#_Toc533513102)

[Список литературы 38](#_Toc533513103)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 39](#_Toc533513104)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 40](#_Toc533513105)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 45](#_Toc533513106)

[Приложение В. Информация для пациентов 46](#_Toc533513107)

Ключевые слова

антиингибиторный коагулянтный комплекс

гемартроз

гематома

геморрагический синдром

гемостатические средства

гемофилия

жизнеугрожающие кровотечения

ингибиторы к факторам свертывания крови

индукция иммунологической толерантности

коагулопатия

концентраты факторов свертывания крови

плазменный гемостаз

препараты шунтирующего действия

рекомбинантные факторы свертывания крови

свертывание крови

спонтанные кровотечения

фактор свертывания крови VIII

фактор свертывания крови IX

эптаког альфа (активированный)

Список сокращений

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

АИКК - антиингибиторный коагулянтный комплекс

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

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

ЦНС - центральная нервная система

Термины и определения

**Гемартроз** – кровоизлияние в полость сустава

**Гематома** - ограниченное скопление крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь

**Гематурия** — наличие эритроцитов в моче сверх физиологических норм

**Гемостаз -**  система свертывания крови

**Гемостатическая терапия** – терапия, направленная на остановку кровотечения

**Гемофилия А** – наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII

**Гемофилия В** - наследственный дефицит фактора свертывания крови IX

**Ингибиторы** – антитела, вырабатывающиеся на экзогенно введенный белок

**Коагулограмма** – исследование свертывающей системы крови

**Коагулопатия** – нарушение свертывания крови

**Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свёртывание крови

1. Краткая информация

## ****1****.****1 Определение****

Гемофилия – это сцепленное с Х-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (FVIII) - гемофилия А или фактора свертывания крови IX (FIX) - гемофилия В.

## ****1.2 Этиология и патогенез****

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

## ****1.3 Эпидемиология****

Распространенность гемофилии в общем популяции составляет 1:10 000 населения. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ), и составляет 80-85% общего числа случаев. Подавляющее большинство больных гемофилией – мужчины. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (больной гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут быть клинические проявления гемофилии [3].

## ****1.4 Кодирование по МКБ 10****

D66 – наследственный дефицит фактора VIII

D67– наследственный дефицит фактора IX

## ****1.5 Классификация****

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX (табл.1) [3, 6, 21].

**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.

## ****1.6 Клиническая картина****

Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы (табл.2). ГА и ГВ имеют схожую клиническую картину [3, 16].

**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.

2. Диагностика

## ****2.1 Жалобы и анамнез****

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

* Рекомендуется при сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза пациента 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, 16, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по женской 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 [5, 19]. 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.

## ****2.2 Физикальное обследование****

* Рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом, возможных при тяжёлой и среднетяжелой форме гемофилии [3, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии: *в****ысоковероятно 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). П*озволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии.

* **Для установления диагноза гемофилии рекомендовано использовать критерии диагноза гемофилии (при наличии** геморрагического синдрома в анамнезе больного или семейном анамнезе) **[3, 16, 21]**:
1. отсутствие приобретенных коагулопатий;
2. снижение активности FVIII/FIX ниже 50%;
3. наличие мутаций генов FVIII или FIX.

**Уровень убедительности рекомендаций D, уровень достоверности доказательств – IV**

**Комментарии: *д****иагноз устанавливается при наличии как минимум двух из трех критериев.*

## ****2.3 Лабораторная диагностика****

* Рекомендуется начинать диагностику гемофилии с проведения поэтапного лабораторного коагулологического исследования [2, 3, 19, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – IV)**.

**Комментарии:** получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных дефицитов факторов свертывания крови VIII/IX, а также исключению дефицитов других факторов свертывания крови.

* В качестве первого этапа диагностики гемофилии рекомендуется проводить коагулологический скрининг: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу) и подсчет количества тромбоцитов (в том числе при их снижении – с подсчетом по Фонио) в гемограмме. [2, 3, 16]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Для гемофилии характерно изолированное увеличение АЧТВ, при сохранении других показателей в пределах нормальных значений. Необходимо иметь в виду, что при проведении скрининга у пациентов с легкой формой гемофилии возможны нормальные значения АЧТВ.

* Пациентам с геморрагическим синдромом при подозрении на гемофилию 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 [2, 4, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии: *на втором этапе определяют активность факторов плазменного гемостаза — FVIII, FIX, XI и XII, активность фактора фон Виллебранда (vWF:RСо), ag-vWF*.**

* При выявленном снижении активности FVIII или FIX третьим этапом диагностики рекомендуется выполнять определение специфического ингибитора к сниженному фактору [15].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии:** при снижении активности нескольких факторов свёртывания крови и/или удлинении фосфолипид-зависимых тестов (АЧТВ с чувствительными реактивами) проводится определение неспецифического ингибитора (волчаночного антикоагулянта).

* При выявлении изолированного снижения FVIII или FIX рекомендуется проведение молекулярно-генетической диагностики нарушений FVIII, FIX [13, 15].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии: *проводится в случае отсутствия семейного анамнеза наличия гемофилии, а также*** для исключения приобретенных дефицитов *FVIII, FIX*.

## ****2.4 Инструментальная диагностика****

* Рекомендуется для определения выраженности проявлений гемофилии и уточнения локализации и источника кровотечения [3, 16].

 По показаниям проводится:

* Эзофагогастродуоденоскопия
* видеокапсульная эндоскопия
* 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

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** позволяют визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений.

## ****2.5 Консультации специалистов****

* Пациентам с гемофилией рекомендуется для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) [3, 6, 16].

. По показаниям возможны консультации:

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

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** позволяют определить нарушения в различных органах и системах вследствие состоявшегося (перенесенного ранее) кровотечения/кровоизлияния.

## ****2.6 Дополнительные исследования****

* В случае невозможности проведения полноценного трехэтапного коагулологического обследования, а также в случае контроля терапии рекомендуется выполнение интегральных тестов оценки гемостаза для выявления и мониторинга нарушений в свертывающей системе крови – тромбодинамики, тромбоэластографии, теста генерации тромбина [11, 13, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV-V)**

**Комментарии: *у*** части больных могут быть выполнены интегральные тесты оценки гемостаза: тромбодинамика, тромбоэластография, тест *генерации тромбина. Результаты* интегральных тестов могут обозначить направленность нарушений свертывающей системы крови. Не могут быть использованы для установления диагноза и определения препаратов для лечения и режима их введения. Использование интегральных тестов возможно в некоторых случаях в качестве скрининговых при невозможности проведения коагулологического исследования. А также для контроля проводимой терапии.

3. Лечение

## ****3.1 Консервативное лечение****

* Пациентам с гемофилией рекомендуется проведение специфической заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови [14].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии:** Проведение специфической заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови показано пациентам с любой тяжестью заболевания**.** Выбор режима лечения (по требованию или профилактически) зависит от клинического фенотипа заболевания. Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Современная терапия гемофилии базируется на принципе «домашнего лечения» (профилактическом или по требованию). Обязательными условиями для проведения «домашнего лечения» являются: наличие у пациента 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.

* Строго рекомендуется использовать очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека – плазматические (фактор свертывания крови VIII\*\*, фактор свертывания крови IX\*\*, фактор свертывания крови VIII+vWF\*\*, антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\*) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (октоког альфа\*\*, мороктоког альфа\*\*, нонаког альфа\*\*, эптаког альфа (активированный) \*\*, симоктоког альфа\*\*, туроктоког ) [17].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – III)**

**Комментарии: *у ранее нелеченых пациентов целесообразно проводить терапию концентратами, изготовленными из донорской плазмы человека ввиду более низкой их иммуногенности (влияния на риск развития ингибитора к факторам VIII/IX). У пациентов, которым было проведено более 150 введений концентрата фактора VIII/IX и необходимо продолжение данного вида терапии, в*** *настоящее время нет оснований для предпочтения той или иной группы концентратов факторов свертывания крови: плазматических (содержащих или не содержащих фактор Виллебранда) или рекомбинантных.* При удовлетворительной эффективности и переносимости получаемой пациентом специфической терапии смена МНН факторов свертывания крови VIII или IX на протяжении жизни нецелесообразна. 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. Для индивидуального подбора препарата возможно у части пациентов проведение фармакокинетического исследования [14, 17].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**.

**Комментарии**: 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.

* Использование неочищенных препаратов для профилактики или лечения кровотечений при гемофилии – компонентов крови (свежезамороженной плазмы или криопреципитата) – рекомендовано только в случаях, когда недоступен концентрат фактора свертывания [14, 17].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии:** *не должно являться постоянной практикой.*

**Лечение кровотечений (по требованию)**

* Во всех случаях рекомендовано сразу использовать достаточную дозу и соблюдать кратность введения препарата [10, 22].

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

**Комментарии:** Расчет дозы концентратов факторов свертывания крови и продолжительность лечения проводится исходя из целевого значения активности дефицитного фактора и вида кровотечения (таблица 3).

Использование неадекватно низкой дозы и несоблюдение режима введения приводит к снижению эффективности, ухудшению состояния и увеличению расхода препарата. Неадекватно высокая доза может привести к развитию тромбозов и неоправданно повышает расход препарата.

**Таблица 3. Рекомендуемая активность фактора и продолжительность терапии при различных видах кровотечений**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид кровотечения | Гемофилия А | Гемофилия В |
| Целевая активность фактора VIII, (%) | Длительность лечения, (дни) | Целевая активность фактора IX, (%) | Длительность лечения, (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 |
| Забрюшинная гематома |
| начальная поддерживающая | 80 – 10030 - 60 | 2-33 – 5 и более | 80 – 10030 - 60 | 1 – 23 – 5 и более |
| Внутричерепное кровоизлияние |
| начальная поддерживающая | 80 – 10050 | 1 – 78 - 21 | 60 – 80-40 | 1 – 78 - 21 |
| Кровоизлияние в шею и горло |
| начальнаяподдерживающая | 80 – 10050 | 1 – 78 - 14 | 60 – 80-40 | 1 – 78 - 14 |
| ЖКТ кровотечение |
| начальнаяподдерживающая | 80 – 10050 | 1 – 34 - 14 | 60 – 8030-40 | 1 –34 - 14 |
| Почечное кровотечение | 20-30 | 3 - 5 | 20-30 | 3 - 5 |
| Оперативное лечение |
| предоперационнаяпослеоперационная | 80 – 10040 - 60 | 137 - 14 | 60 – 8030 – 50 | 137 - 14 |
| Кровотечение из слизистых полости рта |
| начальнаяподдерживающая | 60 – 8050 | 11 – 3 и более | 50 – 7030 | 11– 3 и более |

* При отсутствии данных об индивидуальных особенностях фармакокинетики рекомендовано использование усредненных значений, приведенных ниже: период полувыведения FVIII составляет около 8-12 часов, период полувыведения FIX составляет около 24 часов [10, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** *при введении 1 МЕ/кг массы тела пациента 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).*

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

*Расчет дозы концентрата FVIII\*\* для пациентов старше 1 года: Доза (МЕ) = масса тела х (требуемая активность – базальная активность) х 0,5.*

*Расчет дозы концентрата FVIII\*\* у детей первого года жизни: Доза (МЕ) = масса тела х (требуемая активность – базальная активность).*

*Расчет дозы концентрата FIX\*\*: Доза (МЕ) = масса тела х (требуемая активность – базальная активность).*

*В некоторых случаях, например, при индивидуальных особенностях фармакокинетики в отсутствие ингибитора к FVIII или FIX), возможно применение более высоких доз концентратов для купирования кровотечений.*

* Для экстренного контроля эффективности терапии рекомендовано использование теста АЧТВ или тромбоэластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако, данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 30% – 50% и не отражают прямой корреляции с активностью факторов VIII и IX [4, 16, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** 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 АЧТВ, активности дефицитного фактора в крови, тест восстановления, оценку фармакокинетической кривой (с расчетом периода полувыведения). Для оценки результативности гемостатической терапии возможно у части больных проведение интегральных тестов: тромбоэластография, тест генерации тромбина, тромбодинамика в динамическом наблюдении.

**Профилактическое лечение**

* Рекомендовано проведение первичной профилактики с целью предотвращения развития гемофилической артропатии и инвалидизации пациентов **[5, 10].**

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Профилактическая терапия – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией.

Профилактика заключается в систематическом применении факторов свертывания крови или эмицизумаба\*\* (последний только для пациентов с тяжелой формой гемофилии А) с целью предотвращения кровотечений и развития гемофилической артропатии. Профилактическая терапия, которая начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и, хотя бы, до второго эпизода гемартроза называется первичной.

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, который может быть имплантирован и использован только в случае возможности обеспечения адекватного обеспечения необходимыми расходными материалами, ухода и наблюдения пациента по месту жительства.

* Рекомендовано пациентам с частыми повторяющимися кровоизлияниями в суставы (особенно в суставы-мишени) проводить вторичную или третичную профилактику [14, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – IV)**

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

*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 концентратами факторов свертывания крови являются: тяжелая форма гемофилии, среднетяжелая форма гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлений другой локализации. Пациентам с активностью фактора ≥5% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовиита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.

Существует несколько режимов назначения профилактической терапии концентратами факторов свертывания крови.

* Рекомендуемым режимом профилактики является инфузия концентрата фактора свертывания крови VIII\*\* в дозе 20-40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю пациентам с ГА и фактора свертывания крови IX\*\* в дозе 25-40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю пациентам с ГВ [5, 14**, 15**].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Профилактическое введение препарата лучше проводить утром, чтобы максимальная активность фактора в крови была в период наибольшей активности. Протокол проведения профилактической терапии должен быть индивидуальным, насколько это возможно, в зависимости от возраста, венозного доступа, фенотипа кровотечений, активности фактора, коморбидности, социальной активности пациента и особенностей фармакокинетической кривой. *В некоторых случаях (при повышенном травматизме, индивидуальных особенностях фармакокинетики в отсутствие ингибитора к FVIII) возможно применение более высоких доз концентратов для профилактического лечения.*

* 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 [5, 15,18 ].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** *в дальнейшем, 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.*

* Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию [10].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** *п*ри клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях: более 4-х эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появления признаков хронического синовиита или артропатии, возникновения 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.

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

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

Для пациентов с тяжелой формой гемофилии А **рекомендовано** проведение профилактического лечения эмицизумабом\*\*: нагрузочная доза 3 мг/кг массы тела - 4 введения с интервалом в 7 дней, с последующим регулярным введением препарата в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, или 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели, или 6 мг/кг массы тела 1 раз в месяц [25].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – II)**

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

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

**Гемартрозы и кровоизлияния в мышцы**

* Рекомендовано начинать заместительную терапию как можно быстрее, когда пациент ощутил возникновение первых субъективных симптомов: боль, чувство распирания, дискомфорт, ограничение функции [16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Кровоизлияния в суставы проявляются дискомфортом, болью, нарушением функции, флюктуацией. Гематомы так же, как и гемартрозы, сопровождаются болевым синдромом, нарушением функции органов и/или конечности. Кровоизлияния наиболее опасны в участках, где они могут нанести ущерб нервно-сосудистой системе (подвздошная, икроножная и др. 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, учитывая локальный статус места повреждения.

Если пациент не получает постоянное профилактическое лечение, после купирования кровотечения показана кратковременная профилактика, особенно на время реабилитации.

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

**Кровоизлияния в ЦНС**

* В случае возникновения черепно-мозговой травмы или в любом другом случае при подозрении на кровоизлияние в ЦНС рекомендовано начинать заместительную терапию до проведения диагностики [3, 16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Любая черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может вести к развитию внутричерепного кровоизлияния. Травма спины может привести к кровоизлиянию в спинномозговой канал. Кроме того, возможны спонтанные кровоизлияния в ЦНС. Признаками внутричерепного кровоизлияния являются: 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.

Решение вопроса о хирургическом лечении пациентов с внутричерепными кровоизлияниями принимается коллегиально с учетом сопутствующих заболеваний.

После кровоизлияния в ЦНС рекомендовано проведение профилактической терапии в течение 3-6 месяцев.

**Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ-кровотечения)**

* Рекомендовано при подозрении на кровотечение из ЖКТ незамедлительное начало заместительной терапии концентратом фактора свертывания крови VIII\*\* при гемофилии А или фактора свертывания крови IX\*\* при гемофилии В [3, 16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Острые кровотечения из ЖКТ могут проявляться в виде кровавой рвоты, рвоты «кофейной гущей» или с прожилками крови, кровянистого стула или мелены. Характерна 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, требуют экстренной госпитализации и немедленного проведения адекватной заместительной терапии.

Необходима срочная диагностика источника кровотечения, для чего проводится комплекс необходимых дианостических мероприятий с использованием эндоскопических, лучевых, ультразвуковых и иных методов.

Помимо заместительной терапии, показана терапия ингибиторами фибринолиза и лечение местного процесса, приведшего к развитию кровотечения.

Следует регулярно контролировать показатели общего анализа крови и, при необходимости, проводить лечение анемии.

**Почечные кровотечения**

* Рекомендовано помимо заместительной терапии концентратом фактора свертывания крови VIII/IX соблюдение постельного режима и проведение гидратации (3 л/м2) первые 48 часов [3, 6, 16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

* При назначении терапии пациентам с гемофилией и почечным кровотечением не рекомендовано применение ингибиторов фибринолиза [10, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** дополнительно возможно назначение преднизолона. Пациенты, у которых развилось почечное кровотечение, должны быть проконсультированы урологом и пройти урологическое обследование.

## 3.2. Лечение ингибиторной гемофилии

*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.*

*Поскольку при появлении ингибиторов заместительная терапия концентратами факторовVIII или IX 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.*

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

**Диагностика ингибитора**

* Рекомендовано для диагностики ингибитора к FVIII/FIX использование метода Бетезда в модификации Нимегена, единицы измерения – Бетезда единица (БЕ) и подтверждение диагноза путем повторного определения ингибитора с интервалом в 1 неделю. Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора ≥ 0,6 БЕ [1, 3, 7, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** 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 (низкореагирующий)
* титр ингибитора ≥ 5 БЕ - ингибитор в высоком титре (высокореагирующий)

Ингибиторы в низком титре могут быть транзиторными 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 может развиться анамнестическая реакция через 3-5 дней.

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

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

* У пациентов с гемофилией с низким титром ингибитора рекомендовано купировать кровотечение введением концентрата фактора свертывания крови в дозах, превосходящих стандартные в 3 раза или введением препаратов шунтирующего действия [14].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II** .

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

* Рекомендовано проводить лечение кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора только препаратами шунтирующего действия [14, 17].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

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

Дозы препаратов с шунтирующим механизмом действия для купирования кровотечения:

* антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* назначается в дозе 30 – 100 Ед/кг каждые 12-24 часа. 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.
* **Рекомендовано** проведение **длительной** **профилактической терапии** при гемофилии, осложненной ингибитором, антиингибиторным коагулянтным комплексом\*\* в различных режимах: в дозе 50–100 Ед/кг каждые 12 часов при проведении индукции иммунологической толерантности (ИИТ), до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ; вне ИИТ в дозе 30 – 100 Ед/кг 2-3 раза в неделю или через день. [1, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

* **Рекомендовано** пациентам с гемофилией, осложненной ингибитором, проводить **краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию** эптаког альфа (активированным)\*\* в режиме 90 мкг/кг 1 раз в день. [1, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

* **Рекомендовано** **пациентам с ингибиторной формой гемофилии А** проводить профилактическое лечение препаратом эмицизумаб\*\* в дозах 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем 1.5 мг/кг один раз в неделю или 3.0 мг/кг 1 раз в 2 недели, или 6.0 мг/кг 1 раз в месяц. Эмицизумаб\*\* вводится подкожно, выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро [19, 25]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии:** *Эмицизумаб\*\* представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный FIX c FX и восполняющее функции активированного FVIII. На действие эмицизумаба\*\* не влияет концентрация FVIII и наличие ингибитора к нему.*

**Индукция иммунологической толерантности.**

* Первой линией терапии у пациентов с ингибиторной формой ГА рекомендовано проведение ИИТ с целью элиминации ингибитора [1, 8, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора. Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. В случае если титр выше указанного значения, рекомендуется прекратить инфузии концентрата фактора свертывания крови VIII\*\*, перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами и контролировать титр ингибитора. Тем не менее, сохранение высокого титра ингибитора не является противопоказанием к ИИТ. При проведении ИИТ недопустимо менять *концентрат фактора свертывания крови* VIII\*\*, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии. Перед проведением ИИТ необходимо убедиться в наличии достаточного количество концентрата фактора свертывания крови VIII\*\*.

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 концентрата фактора свертывания крови VIII\*\* каждые 12 часов. Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50 – 100 МЕ/кг FVIII ежедневно или каждый второй день.

Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после достижения следующих показателей: титр ингибитора - менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления (более 60%) и нормализация периода полувыведения (более 7 часов). Снижение дозы препарата проводится постепенно по схеме с постоянным лабораторным контролем. После достижения дозы в 30 – 50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо продолжить терапию в режиме вторичной/третичной профилактики в данной дозе длительно. Альтернативным вариантом профилактики после достижения толерантности является применение эмицизумаба\*\* в стандартных режимах. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора. Максимальная длительность ИИТ 3 года. Критерии эффективности ИИТ представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Критерии эффективности ИИТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Эффективность | Критерии |
| Полный успех | * Титр ингибитора < 0,6 БЕ (не менее чем при двух последовательных определениях)
* Нормализация показателя восстановления (60% и более) на протяжении более чем двух месяцев
* Нормализация периода полувыведения (более 7 часов)
 |
| Частичный успех | Присутствие двух из трех критериев |
| Частичный ответ | Присутствие одного из трех критериев |
| Отсутствие ответа | Не выполняется ни один из критериев на протяжении 12 месяцев и более |

Выбор препарата для проведения ИИТ должен быть индивидуальным.

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

* Рекомендовано для купирования геморрагического синдрома во время ИИТ применение препаратов с шунтирующим механизмом действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* и эптаког альфа (активированный)\*\*[1, 16, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

* Рекомендовано прекратить ИИТ и перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами или эмицизумабом\*\*, при отсутствии тенденции к снижению ингибитора в течении 12 месяцев от начала высокодозной терапии [1, 8, 25, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

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

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

## ****3.3 Ортопедическое лечение.****

**Ортопедические осложнения гемофилии.**

**Хронический синовиит**

* Рекомендовано при развитии хронического синовиита проведение профилактической заместительной терапии концентратом фактора в режиме, который позволит предотвратить развитие спонтанных гемартрозов. Также важным моментом является выполнение ежедневных упражнений (ЛФК), направленных на укрепление мышц и поддержание подвижности сустава [3, 9, 16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Хронический синовиит развивается после повторных гемартрозов. Как правило, является следствием отсутствия или недостаточной эффективности заместительной терапии. Проявления - длительно сохраняющееся повышение температуры над пораженным суставом, увеличение объема мягких тканей области сустава, рецидивирующие кровоизлияния, ограничение подвижности.

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

* Рекомендовано проведение совместной терапии с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией [3, 9, 16, 20, 21].

 **Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Хроническая деформирующая артропатия возникает вследствие прогрессирующего течения хронического синовиита 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 синовиита также необходимо для предотвращения развития артропатии. Диагностика артропатии основана на выявлении клинических признаков и на результатах проведенных инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ.

Целью лечения уже развившейся хронической артропатии является улучшение функционирования сустава и уменьшение болевого синдрома. Для борьбы с болевым синдромом оптимально использовать ингибиторы COX-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, содержащих гиалуроновую кислоту. При недостаточной эффективности консервативной терапии, показано хирургическое лечение. Хирургическое лечение пациентов с гемофилией должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения пациентов с гемофилией.

**Псевдоопухоли**

* Рекомендовано проведение совместного лечения хирургами и гематологами. На первом этапе возможна попытка интенсивной заместительной терапии в течение 6 – 8 недель с последующим МРТ контролем. Если образование не имеет тенденции к обратному развитию, рекомендовано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы [3, 9, 16, 20, 21].

 **Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии: *псевдоопухоли ф***ормируются 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.

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

При отсутствии лечения псевдоопухоль может достигать гигантских размеров, создавая давление на нейроваскулярные структуры и вызывая патологические переломы.

Операция должна проводиться специалистами, имеющими опыт хирургического ортопедического лечения больных гемофилией.

**Переломы**

* Рекомендовано при развитии перелома 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 [10]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

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

## ****3.4 Оперативное лечение****

* Рекомендовано проводить любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры под прикрытием заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови [6, 10, 16, 20, 21]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

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

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.

**3.4.1 Длительный сосудистый доступ у больных гемофилией**

* Рекомендовано у больных гемофилией предпочтительнее использовать периферический венозный доступ. Если есть возможность пользоваться периферическим венозным доступом, центральный венозный доступ не должен использоваться [4, 11].

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

**Комментарии:** *Сосудистый доступ является необходимым условием лечения больных гемофилией, поскольку концентраты дефицитных факторов свертывания крови представляют собой препараты для внутривенных инъекций. Внутривенное введение факторов свертывания позволяет проводить профилактическое лечение, лечение по требованию, лечение в домашних условиях, индукцию иммунной толерантности. Препараты для подкожного введения не способны заменить внутривенные факторы свертывания, особенно в ургентных ситуациях.*

*Пункция периферических вен – это метод выбора обеспечения сосудистого доступа у пациентов с гемофилией. Его использование не ассоциируется с большим количеством осложнений, требуются иглы малого калибра (23-25G), а короткое время инфузии достаточно для введения концентратов факторов. Обычно пунктируют вены руки с помощью иглы-бабочки. Повторные частые венепункции могут осложниться гематомами. Важная роль при использовании этого доступа принадлежит обучению выполнению венепункций опекунов и самих пациентов. В то же время у некоторых пациентов использование периферического венозного доступа невозможно из-за малого размера вен, плохой переносимости детьми повторных венепункций, необходимости частого использования сосудистого доступа, неспособности опекунов и пациентов обучиться выполнению венепункции. Факторами, влияющими на отказ от применения периферического доступа, могут явиться возраст пациентов и частые кровотечения.*

* Рекомендовано у больных гемофилией использовать в качестве методов устройств долговременного центрального доступа порт-систему, периферически имплантируемые центральные венозные катетеры, туннелируемые катетеры (катетер Хикмана, Бровиака, Леонарда) [23, 24]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – II)**

**Комментарии:** *Использование устройства долговременного центрального венозного доступа по сравнению с периферическим венозным доступом чаще ассоциировалось с инфекцией (29% против 17%, P = 0.01).*

***Показания к использованию*** *устройства долговременного центрального венозного доступа* ***является:***

* ***потребность в*** *регулярном долговременном сосудистом доступе у пациентов с гемофилией, у которых невозможно использовать периферический венозный доступ из-за малого размера вен;*
* *необходимость ежедневных внутривенных введений концентратов факторов свертывания крови, в частности при проведении ИИТ;*
* *у детей, которые плохо переносят повторные венепункции.*

***Абсолютным противопоказанием к установке*** *устройства долговременного центрального венозного доступа* ***является наличие у пациента признаков активной инфекции.***

***Относительными противопоказаниями к УДЦВД являются катетер-ассоциированная инфекция кровотока и катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен в анамнезе.***

* **Рекомендуется у пациентов с гемофилией без ингибиторов при установке устройства долговременного центрального венозного доступа обеспечить активность FVIII/FIX путем инфузии концентрата фактора свертывания крови VIII/IX. [11]**

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

**Комментарии: *В таблице 5 приведены дозы концентрата фактора свертывания крови VIII/IX\*\* и целевая активность FVIII/IX при установке устройства долговременного центрального венозного доступа у пациентов с гемофилией без ингибиторов.***

***Таблица 5.*** *Режим обеспечения гемостаза при установке порта пациентам с гемофилией*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Время* | *Доза FVIII/FIX* | *Целевая активность FVIII/FIX в плазме* | *Время исследования* |
| *До операции (1-2 ч)* | *75 МЕ/кг* | *>100%* | *Через 15-30 мин после инфузии* |
| *Через 8 ч после операции* |  | *>50%* | *До и после инфузии* |
| *1-3 день после операции* | *50 МЕ/кг каждые 12 ч* | *>50%* | *До и после инфузии* |
| *4-7 день после операции* | *75 МЕ/кг каждые 24 ч* | *>30%* | *До и после инфузии* |

* **Рекомендуется у пациентов с гемофилией с ингибитором при установке устройства долговременного центрального венозного доступа обеспечить гемостаз путем инфузии препаратов шунтирующего действия – эптаког альфа (активированного)\*\*, антиингибиторного коагулянтного комплекса\*\* [11]**

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

**Комментарии: *при*** *установке порта пациентам с гемофилией, осложненной ингибиторами к факторам свертывания, гемостаз обеспечивают введением шунтирующих препаратов: антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* 80-100 ед/кг или эптаког альфа (активированный)\*\* 120 мкг/кг. У пациентов с ингибитором применяют эптаког альфа (активированный)\*\* каждые 2-3 ч 90-120 мкг/кг в течение первых 24 ч и затем каждые 4-6 ч до 7 дня, либо антиингибиторный коагулянтный комплекс\*\* 80-100 ед/кг каждые 8 ч первые 3 дня, затем каждые 12 ч. Несмотря на подобный режим установка портов у больных с ингибиторами нередко осложняется гематомами.*

* **Рекомендуется проводить предварительный инструктаж, обучение, тренинг пациентов и их опекунов, ухаживающих за устройствами долговременного центрального венозного доступа. [11]**

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

**Комментарии: *Пациенты и их опекуны должны быть информированы о характере устройств долговременного центрального венозного доступа, ухода за ним, возможными осложнениями, порядке действий и куда им обращаться в случае возникновения осложнений.*** *Обучение родителей работе с портом является обязательным условием обеспечения эффективной помощи пациентам данной группы. Обучение проводится с первого дня имплантации порта, индивидуально, врачами и медицинскими сестрами центра, где выполняется операция. В дальнейшем обучение продолжается в центре, где наблюдается пациент на постоянной основе. Родители и пациент должны освоить правила асептики и антисептики, навыки по выполнению инфузий препаратов с использованием порта.*

## ****3.5 Иное лечение****

* **Рекомендована** дополнительная гемостатическая терапия для остановки кровотечений/кровоизлияний у пациентов с гемофилией: десмопрессин, ингибиторы фибринолиза, местные гемостатические препараты [3, 7, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**.

**Комментарии: *В качестве дополнительной гемостатической терапии возможно использование следующих лекарственных препаратов:***

* *Десмопрессин (DDAVP). Применение десмопрессина может увеличиватьактивность 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.* *С*ледует 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.
* *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.*

4. Реабилитация

* Рекомендовано пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата: долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация. Санаторно-курортное лечение рекомендовано этим пациентам с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса [3, 8, 10, 16, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

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

*Возможны такие виды терапии как:*

* *школа психологической профилактики для пациентов и родственников;*
* *воздействие ультразвуком при заболеваниях суставов;*
* *лекарственный ультрафонофорез при заболеваниях суставов;*
* *электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов;*
* *воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия);*
* *воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ);*
* *воздействие переменным магнитным полем (ПеМП).*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

* Всех пациентов с гемофилией рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре (по возможности) [3, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**.

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

* Рекомендовано проводить наблюдение и лечение пациентов с гемофилией группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией [3]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре нарушений гемостаза, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

* При наличии показаний (рецидивирующие кровоизлияния в суставы, другие угрожающие кровотечения, предстоящее инвазивное лечение и др.) рекомендовано проводить профилактическую терапию пациентам со среднетяжелой и легкой формами [10].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии:** Основные принципы предотвращения возникновения геморрагических эпизодов является проведение профилактического лечения. 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 здоровья и качества жизни пациентов с гемофилией являются:

* предотвращение развития геморрагического синдрома,
* регресс или остановка прогрессирования костно-суставных, мышечных дегенеративных изменений,
* отсутствие спонтанных кровоизлияний.
* Рекомендовано проводить осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости [3, 6, 21]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – IV)**

**Комментарии: *ц***елесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре патологии гемостаза, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с гемофилией включает:

1. Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния периферической венозной системы.
2. Лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, ингибиторов.
3. Выявление сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам.

**6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Гарантированное бесперебойное обеспечение концентратом фактора свертывания крови VIII\*\* 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.

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Для остановки кровотечений должна применяться заместительная терапия концентратом фактора свертывания крови VIII\*\* 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, парекоксиб 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.

**Стоматологическая помощь**

Рекомендовано проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии 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 [4, 7, 8, 12].

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 (концентратом фактора свертывания крови VIII/IX\*\*, DDAVP, антифибринолитические препараты).

Рекомендовано при оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и врача гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры выполнять под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога [11, 13, 16, 17].

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

Следует воздержаться от применения НПВП, особенно ацетилсалициловой кислоты.

Особого внимания требует профилактика во время стоматологических процедур у пациентов с ингибиторами к фактору VIII/IX.

**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 ожидаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций [13].

**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 [3].

**Вакцинация.**

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [4, 7, 13].

**Нежелательная медикаментозная терапия.**

Не рекомендовано применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови.

Применение таких препаратов может привести к развитию тяжелых кровотечений, которые не контролируются 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.

**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.

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.

7. Организация медицинской помощи

Всех пациентов с гемофилией рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре (по возможности).Должна быть круглосуточная возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных с нарушениями гемостаза.

**Показания для плановой госпитализации:**

* плановое оперативное лечение.

**Показания для экстренной госпитализации:**

* жизнеугрожающее кровотечение;
* проведение экстренного оперативного вмешательства.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

* полная остановка кровотечения

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
| 1. | Выполнен осмотр врачом-гематологом  | V | D |
| 2. | Выполнено общий (клинический) анализ крови с определением количества тромбоцитов  | V | D |
| 3. | Выполнена коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена (по Клауссу) и подсчет количества тромбоцитов) | V | D |
| 4. | Выполнено определение активности факторов свертывания крови VIII и FIX | V | D |
| 6. | Проведена молекулярно-генетическая диагностика нарушений фактора свертывания крови VIII, фактора свертывания крови IX | I | A  |
| 7. | Проведена заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови в соответствии с выявленным дефицитом  | I | А |
| 8. | Достигнуто купирование геморрагического синдрома | III | В |
| 9. | Проведена гемостатическая терапия компонентами крови (при отсутствии специфических лекарственных препаратов, при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) | I | А |
| 10. | Достигнута положительная динамика клинических проявлений геморрагического синдрома у пациента в течение 24 часов от начала терапии | V | D |
| 11. | Достигнуто клиническое улучшение состояния пациента | V | D |

Список литературы

1. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: Автореф. дис…д-ра мед. наук. М., 2010.
2. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб. 2006.
3. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006, с. 18 – 74.
4. Спирин, М. В., Галстян, Г. М., Полеводова, О. А., Кудлай, Д. А., Полянская, Т. Ю., Зозуля, Н. И., … Троицкая, В. В. (2017). Периферические имплантируемые центральные венозные катетеры для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом. Гематология И Трансфузилогия, 64(4), 203–210. http://doi.org/http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-
5. BIV 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.
6. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007.
7. 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.
8. Collins Peter W, Chalmers E, Daniel P. Hart DP, at al. Diagnosis and treatment of. factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal oФ. Haematology. Volume 160, Issue 2, pages 153–170, January 2013.
9. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles oФ. haemophilia care. Haemophilia 2008;14(2):361-74.
10. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18: 319–25.
11. Fonseca, A., Nagel, K., Decker, K., Pukulakatt, M., Pai, M., Walton, M., & Chan, A. K. C. (2016). Central venous access device insertion and perioperative management of patients with severe haemophilia A: a local experience. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 27(2), 156–159.
12. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. Blood Coagul fibrinolysis 2010;21(7):615-9.
13. (генетика мета) Johnsen, Jill M. et al "Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative." Blood Advances 1.13 (2017): 824-834.
14. Golestani M, Eshghi P, Rasekh HR, Cheraghali AM, Salamzadeh J, Imani A. Comparison of bypassing agents in bleeding reduction in treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(12):e24551.
15. Gouw, Samantha C. et al "F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis." Blood 119.12 (2012): 2922-2934
16. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Доступно в интернете по адресу www.WFH.org
17. Mannucci P.M., Garagiola I. Factor VIII products in haemophilia A: one size fits all? Thromb Haemost 2015; 113(05): 911-914
18. 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.
19. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callghan MU, Young G, Santagostino E,Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med (2017) 377 (9)^809-818.
20. Richards M, Williams M, Chalmers E, at 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. British Journal of Haematology. Volume 149, Issue 4, pages 498–507, May 2010.
21. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia (WFH). Haemophilia 2013: 19; e1–e47.
22. 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.
23. Ullman A.J., Marsh N., Mihala G. et al. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. Pediatrics Nov 2015, 136 (5) e1331-e1344
24. Valentino, L., Ewenstein, B., Navickis, R. J., & Wilkes, M. M. (2004). Central venous access devices in haemophilia. Haemophilia, 10(2), 134–46.
25. J. Mahlangu et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A
without Inhibitors // N Engl J Med 2018; 379: 811-22.
26. Ch. Nakar, A. Shapiro Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. Transfusion and Apheresis Science. 2019; 58 (5): 578-89.

Приложение А1. Состав рабочей группы

**Авторский коллектив:**

**Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Москва

**Кумскова Мария Алексеевна,** Национальное гематологическое общество, г. Москва

**Полянская Татьяна Юрьевна,** к.м.н., г. Москва

**Свирин Павел Вячеславович**, Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва

**Жарков Павел Александрович**, к.м.н., Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва

**Экспертный совет:**

**Мамаев Андрей Николаевич**, д.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Барнаул

**Момот Андрей Павлович**, д.м.н. Национальное гематологическое общество, г. Барнаул

**Петров Виктор Юрьевич**, д.м.н. Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва

**Румянцев Александр Григорьевич**, акад. РАН, д.м.н., Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва

**Савченко Валерий Григорьевич**, акад. РАН, д.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Москва

**Конфликт интересов**: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория - врачи:**

* гематологи
* педиатры
* терапевты
* хирурги
* стоматологи
* отоларингологи
* ортопеды-травматологи

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**

* Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0,3.
* Поиск в электронных базах данных.

**Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED, MEDLINE, Кокрановской библиотеки. Поиск проводился на глубину более 20 лет.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

* Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
* Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
* Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для качества и силы доказательств:**

* Консенсус экспертов;
* Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой системой убедительности доказательств (приложение 1).

**Методология разработки рекомендаций:**

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология должна быть изучена для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусируется на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивается, как минимум, двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждаются на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (приложение 2).

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

* Консенсус экспертов.
* Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (приложение 2).

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

**Методология валидизации рекомендаций:**

Методы валидизации рекомендаций:

* Внешняя экспертная оценка.
* Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидизации рекомендаций:

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами, которых просят прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также проводится экспертная оценка стиля изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций представляются для обсуждения на научных гематологических конференциях Национального гематологического общества и заседаниях Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Изучаются комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизируются и обсуждаются авторским коллективом. При необходимости проводится внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

**Окончательная редакция:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами авторского коллектива, для подтверждения того, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Окончательная редакция клинических рекомендаций рассматриваются и утверждаются на заседании Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, и в заключении, на конгрессе (съезде, пленуме) национального гематологического общества.

**Приложение П1 Уровни достоверности рекомендаций**

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO)

|  |  |
| --- | --- |
| Уровень доказательности | Тип доказательности |
| I | Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| II | Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| III | Доказательства основаны на результатах, хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д. |
| IV | Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев. |
| V | Доказательства основаны на клинических случаях и примерах. |

**Приложение П2 Степени и градации доказательности рекомендаций**

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO)

|  |  |
| --- | --- |
| Степень | Градация |
| A | Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности |
| B | Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными |
| C | Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые |
| D | Слабые или несистематические эмпирические доказательства |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

 Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения пациента с Гемофилией

Заместительная терапия концентратами FVIII/FIX, пациентам с тяжелой формой гемофилии А возможно начало терапии эмицизумабом

нет

да

да

Более 4 эпизодов кровотечений в год при терапии концентратами FVIII/FIX?

Профилактический режим введения заместительной терапии концентратами FVIII/FIX или назначение эмицизумаба для пациентов с тяжелой формой гемофилии А

Заместительная терапия концентратами FVIII/FIX по факту кровотечения

да

да

нет

нет

да

Достигнута иммунная толерантность?

Продолжить ИИТ/терапия препаратами шунтирующего действия

нет

ИИТ/терапия препаратами шунтирующего действия

Есть ингибитор к FVIII/FIX?

Приложение В. Информация для пациентов

Смена шунтирующего препарата/высокие дозы концентратов FVIII/FIX по факту кровотечения или терапия эмицизумабом для пациентов с гемофилией А

Профилактика концентратами FVIII/FIX или терапия эмицизумабом для пациентов с гемофилией А

Терапия препаратами шунтирующего действия или эмицизумабом для пациентов с гемофилией А

Динамическое наблюдение/коррекция режима и доз введения концентратов FVIII/FIX, терапия сопутствующей патологии

Есть ответ на терапию через 12 месяцев?

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.

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Саморы Машела ул., д.1, г. Москва,117198. Тел. +7 (495) 287 65 81

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.

**ПРОТОКОЛ**

**гемостатической терапии концентратами факторов** **свертывания крови за \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 202 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 | Подпись больного |
| 1. | 01.01.01 | гемартроз прав. локтевого сустава | 01.01.0115.00 |  | 2000 | 15.45 уменьшение боли |  |
| 2. |  |  |  |  |  |  |  |

Расчет дозы концентрата, необходимой для введения:

Острые гемартрозы: 1 сустав – 20-40 МЕ\кг массы тела

2 и более суставов – 30-40 МЕ\кг массы тела

Гематомы небольших размеров: 20-40 МЕ\кг массы тела

Забрюшинные гематомы: 40-50 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. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_