

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

29 июля 2022 г. № 80

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить:

клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с гемофилией А и гемофилией В» (прилагается);

клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с болезнью Виллебранда» (прилагается).

2. Признать утратившими силу:

абзац пятый пункта 1 приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 мая 2012 г. № 662 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения отдельных гематологических заболеваний и протоколов медицинской реабилитации пациентов с гемофилией А и В»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2017 г. № 30 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика пациентов с гемофилией А и гемофилией В» и признании утратившими силу некоторых приказов».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневич

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия
наук Беларуси

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.07.2022 № 80

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ **«Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население)** **с гемофилией А и гемофилией В»**

ГЛАВА 1 **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему медицинской помощи, оказываемой в стационарных и амбулаторных условиях пациентам (взрослое и детское население) с гемофилией А и гемофилией В (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – D66 Гемофилия А; D67 Гемофилия В).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и их определения:

антиингибиторный коагулянтный комплекс (далее – АКК) – концентрат факторов протромбинового комплекса, содержащий факторы свертывания крови (далее – ФСК, фактор, F) II, IX и X преимущественно в неактивированной форме и активированный фактор VIIa;

введение гемостатического ЛС – вид лечения, при котором введение концентрата ФСК (далее – КФС) VIII или IX осуществляют по факту возникновения кровотечения с целью гемостаза;

гемостазиопатия – нарушение свертывания крови, обусловленное врожденным, наследственным или приобретенным дефицитом и (или) поражением тромбоцитов, сосудистой стенки и (или) ФСК;

гемофилия – врожденная коагулопатия, сцепленная с X-хромосомой, обусловленная дефицитом ФСК VIII (гемофилия А) или ФСК IX (гемофилия В), приводящая к нарушению свертываемости крови, угрожающему кровотечениями (спонтанными и (или) травматического характера);

день введения – календарный день, на протяжении которого пациенту вводили 1, 2, 3 или большее число раз КФС в течение 24 часов;

заместительная терапия – медицинское применение ЛС или компонента крови, содержащих дефицитный ФСК и (или) клетки крови;

иммунный ингибитор – антитела к ФСК, блокирующие функциональную активность ФСК пациента или ФСК в составе КФС;

ингибиторная форма гемофилии – форма врожденной гемофилии, при которой в организме пациента, имеющего врожденный дефицит определенного ФСК, начинают вырабатываться иммунные ингибиторы к вводимому КФС;

ингибиторный ответ – ускорение выведения или инактивация введенного дефицитного ФСК, зарегистрированные в ходе фармакокинетического исследования при наличии или отсутствии лабораторно определяемого ингибитора к дефицитному ФСК;

индукция иммунологической толерантности (далее – ИИТ) – проведение заместительной терапии с использованием КФС VIII в высоких дозах с целью элиминации ингибиторов к FVIII;

коагулопатия – нарушение свертывания крови наследственного или приобретенного характера, обусловленное дефицитом ФСК;

КФС – гемостатическое лекарственное средство (далее – ЛС), содержащее ФСК или их комплекс, применяемое для остановки или медицинской профилактики кровотечений;

международная единица активности (далее – МЕ) ФСК – единица измерения активности ФСК. За одну МЕ активности ФСК VIII (IX) условно принята 100 % активность ФСК VIII (IX), содержащегося в 1 мл нормальной донорской плазмы (пул) (стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1);

одна единица Бетезда (далее – БЕ/мл (англ.: Bethesda Unit или BU/ml) – уровень содержания ингибитора в плазме крови пациента, который приводит к 50 % снижению активности ФСК VIII (IX);

остаточная активность ФСК при проведении ФКИ – активность дефицитного ФСК в крови пациента через 24 часа после введения КФС;

остаточная коагуляционная активность – активность ФСК VIII (IX) перед введением очередной профилактической (терапевтической) дозы КФС VIII (IX);

показатель восстановления (англ.: recovery in vivo) – повышение коагуляционной активности крови пациента при внутривенном болюсном введении КФС VIII (IX) из расчета 1 МЕ/кг ($\%/МЕ \times кг^{-1}$). Восстановление рассчитывают путем деления прироста коагуляционной активности по сравнению с исходной в процентах (%) на величину введенной дозы КФС из расчета на единицу массы тела (МЕ/кг). Показатель восстановления в норме для фактора VIII 1,6–2,2; для фактора IX 0,8–1,1;

препараты шунтирующего действия – гемостатические ЛС, не содержащие ФСК VIII и обеспечивающие гемостатический эффект без участия дефицитных ФСК;

приобретенная гемофилия (далее – ПГ) – аутоиммунное заболевание, связанное с появлением аутоантител к ФСК VIII, проявляющееся дефицитом ФСК VIII и тенденцией к кровоточивости;

профилактическое введение гемостатических ЛС – вид лечения, при котором проводят регулярное введение КФС для поддержания уровня остаточной коагуляционной активности ФСК VIII (IX) в плазме крови пациента не менее 2,1 % (0,021 МЕ/мл), определенного перед очередным введением;

специфическая активность (далее – СА) КФС (чистота) – содержание желаемого ФСК по отношению к другим присутствующим составляющим в ЛС, МЕ/мг общего белка;

фактор Виллебранда (далее – vWF) – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови, референтное значение vWF от 0,5 до 1,5 МЕ/мл (50–150 %);

фармакокинетическое исследование (далее – ФКИ) – процедура определения активности ФСК в плазме крови пациента в динамике после введения КФС, содержащего исследуемый ФСК;

целевой уровень ФСК – минимально достаточная активность дефицитного ФСК в крови пациента, обеспечивающая остановку кровотечения.

4. Медицинская помощь пациентам (взрослое и детское население) с гемофилией А и гемофилией В осуществляется:

в районных, областных, республиканских организациях здравоохранения (далее, если не установлено иное, – ОЗ). Для проведения врачебной консультации (врачебного консилиума) пациенты направляются в областной кабинет патологии гемостаза или Республиканский центр патологии гемостаза;

на догоспитальном этапе – медицинскими работниками бригады скорой медицинской помощи (далее – СМП). Пациенты также могут вводить ЛС самостоятельно и (или) с помощью лиц, оказывающих им медицинскую помощь.

Выполнение хирургических вмешательств осуществляется после консультации врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога. Выполнение сложных и высокотехнологичных

хирургических вмешательств, лабораторных исследований уровня ФСК и ингибиторов к ним осуществляется в областных и (или) республиканских ОЗ.

Алгоритм направления пациента, достигшего 18-летнего возраста, под медицинское наблюдение в ОЗ, оказывающую медицинскую помощь пациентам в возрасте старше 18 лет, представлен в приложении 1.

Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями представлен в приложении 2.

5. Пациенты с установленным диагнозом гемофилии:

подлежат диспансеризации в порядке, установленном Министерством здравоохранения;

направляются на медицинскую реабилитацию в соответствии с порядком, утвержденным Министерством здравоохранения;

соблюдают охранительный режим, соответствующий обеспечению медицинской профилактики риска травматизации (приложение 3);

несут персональную ответственность за сохранение собственного здоровья и использование ЛС, полученных для домашнего лечения, соблюдение режима лечения, выполнение рекомендаций врача-специалиста.

6. Выписку рецепта врача на КФСК или иной гемостатический лекарственный препарат для лечения в амбулаторных условиях осуществляет врач-специалист по месту медицинского наблюдения пациента или в ОЗ по месту проживания (пребывания) пациента на основании консультативного заключения согласно пункту 13 настоящего клинического протокола (срок действия консультативного заключения 6 месяцев, для детей при профилактическом лечении – 1 год).

7. Обеспечение пациентов КФСК осуществляется:

в аптеках системы РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» (регионального уровня или по месту медицинского наблюдения) – для лечения в амбулаторных условиях (в объеме, предусмотренном решением врачебного консилиума);

в ОЗ по месту жительства (пребывания) пациента – для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, в условиях отделения дневного пребывания;

в организации скорой (неотложной) медицинской помощи может быть предусмотрен резерв КФСК и (или) криопреципитата в объеме и структуре, соответствующих потребности региона – для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи врачебными бригадами СМП.

8. КФСК для домашнего лечения может выдаваться на руки:

пациенту, достигшему 18-летнего возраста;

законному представителю пациента.

9. Пациенту с врожденными (приобретенными) нарушениями свертывания крови (законному представителю пациента) вручается памятка о необходимости соблюдения охранительного режима для пациентов с врожденными (приобретенными) нарушениями свертывания крови согласно приложению 3.

10. Введение гемостатического ЛС осуществляется:

в ОЗ – медицинским работником по назначению врача-специалиста;

в амбулаторных условиях самостоятельно или медицинскими работниками врачебных бригад СМП;

в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) ЛС, в индивидуальной дозировке, соответствующей клинической ситуации, с учетом настоящего клинического протокола.

11. Введение компонентов крови гемостатического действия осуществляется:

в ОЗ медицинским работником, допущенным к оказанию трансфузиологической медицинской помощи в установленном порядке;

в амбулаторных условиях медицинскими работниками врачебных бригад СМП, допущенными к оказанию трансфузиологической медицинской помощи в установленном порядке;

в соответствии с инструкцией по медицинскому применению крови, ее компонентов по клинико-лабораторным показаниям, с учетом настоящего клинического протокола.

12. Факт введения гемостатического ЛС, компонентов крови гемостатического действия регистрируется:

при самостоятельном введении гемостатического ЛС – самим пациентом (законным представителем пациента) в дневнике пациента (или ином документе, устройстве, информационно-аналитической системе);

при введении медицинским работником бригады СМП – по установленным формам учетных медицинских документов по трансфузиологии, в карте вызова бригады СМП;

при введении в ОЗ – в медицинской карте стационарного больного (в медицинской карте амбулаторного больного), по установленным формам учетных медицинских документов по трансфузиологии, в выписном (переводном) эпикризе.

13. Консультативное заключение оформляется при обращении пациента с гемофилией А (В) к врачу-специалисту амбулаторно. В консультативном заключении врач-специалист регистрирует, в том числе диагноз, факт (или отсутствие) кровотечения, характер и выраженность болевого синдрома, наименование и дозу введенного гемостатического ЛС (компонентов крови гемостатического действия). Врач-гематолог (врач-трансфузиолог) в консультативном заключении регистрирует, в том числе количество кровотечений и число дней введения гемостатического ЛС (компонентов крови гемостатического действия) за прошедший календарный год (период).

ГЛАВА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ГЕМОФИЛИИ А (В)

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

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

16. Диагностические критерии гемофилии:
снижение содержания в крови пациента ФСК VIII (IX) ниже 40 % (0,4 МЕ/мл);
отсутствие признаков болезни Виллебранда и приобретенного иммунного ингибитора к ФСК VIII (IX).

17. Классификация гемофилии А (В) по степени тяжести основывается на содержании ФСК в крови пациента:

тяжелая – менее 1 %;

средняя – 1–5 %;

легкая – более 5 %.

Тяжесть геморрагического синдрома оценивается в соответствии со шкалой (приложение 4, таблица 1).

ГЛАВА 3

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ А (В)

18. Для оказания медицинской помощи применяют гемостатические ЛС – КФСК и (или) иные гемостатические ЛС, компоненты крови гемостатического действия (в случае отсутствия КФСК, по иным причинам).

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

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

Классификация ЛС проводится:

на основе их чистоты:

низкая чистота – менее 10 МЕ/мг белка;

средняя чистота – 10–100 МЕ/мг белка;

высокая чистота – 100–1000 МЕ/мг белка;

очень высокая чистота – более 1000 МЕ/мг белка;

периода циркуляции (или периода полужизни в организме пациента);

иммуногенности;

формы гемофилии.

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

19. Подбор дозы и режима введения КФСК осуществляют в ОЗ, оказывающей специализированную (гематологическую) медицинскую помощь, на основании ФКИ, по решению врачебного консилиума, с оформлением консультативного заключения, содержащего рекомендации по дозировке, кратности введения КФСК, объеме обеспечения на квартал.

Учитывая различный коагуляционный ответ пациентов с гемофилией А (В) при введении КФСК VIII (IX) различных производителей, ориентируются на гемостатический порог коагуляционной активности, обеспечивающий остановку кровотечения в зависимости от локализации или источника кровотечения. Для достижения целевого гемостатического порога (целевого уровня ФСК) коагуляционной активности допускается увеличение (или снижение) терапевтической дозы КФСК VIII (IX) в зависимости от конкретной клинической ситуации (приложение 4, таблица 2) и величин поправочных коэффициентов, представленных производителем в инструкциях по применению (листе-вкладыше) ЛС (для ФСК IX).

20. Перед началом введения КФСК:

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

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

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

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

22. Виды лечения гемофилии:

медицинская профилактика кровотечений – парентеральное введение КФСК или иного гемостатического ЛС для предупреждения возникновения кровотечения с целью повышения качества жизни, сопоставимого с таковым у лиц без гемофилии;

лечение по требованию – парентеральное введение КФСК по факту возникновения кровотечения с целью его остановки;

домашнее лечение – парентеральное введение КФСК в амбулаторных условиях в целях медицинской профилактики кровотечения или по требованию.

ГЛАВА 4

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А (В)

23. Медицинская профилактика кровотечений осуществляется путем парентерального введения гемостатических ЛС в индивидуально подобранной дозировке и режиме введения:

первичная медицинская профилактика – регулярно продолжающееся лечение, которое начинают у детей в возрасте 1–2 лет, ранее не имевших кровоизлияний в суставы, или после первого внутрисуставного кровоизлияния;

вторичная медицинская профилактика – регулярно продолжающееся лечение у пациентов с гемофилией тяжелой степени в возрасте старше 1–2 лет после двух и более внутрисуставных кровоизлияний.

24. Подбор дозы, кратности и пути введения гемостатического ЛС осуществляется в больничной ОЗ, оказывающей специализированную медицинскую помощь пациентам с гемофилией, решением врачебного консилиума (по результатам ФКИ, учитывая частоту кровотечений, ортопедический статус, переносимость гемостатического ЛС, венозный доступ, а также образ жизни пациента (занятость и физическую активность)).

Дозировка и режим введения КФСК для домашнего лечения определяются на основе ФКИ, исходя из необходимости поддержания остаточной коагуляционной активности дефицитного ФСК VIII (IX) в плазме крови не менее 2,1 % (0,021 МЕ/мл) перед очередным введением.

Кратность и порядок проведения ФКИ (приложение 4, таблица 2):

плановое – перед первичным назначением КФСК, каждые 3–6 месяцев на протяжении первого года профилактического лечения, в последующем – каждые 12 месяцев;

внеплановое – изменение массы тела, перед выполнением планового оперативного вмешательства (по медицинским показаниям), при неэффективности проводимой терапии, выявление ингибитора.

Остаточная коагуляционная активность дефицитного ФСК – не менее 2,1 % (0,021 МЕ/мл) перед очередным введением. В зависимости от рисков воздействия неизбежных и (или) вероятных внешних факторов, угрожающих травматизацией и развитием кровотечения (образ жизни (работа, учеба), сопутствующая патология, другие) решением врачебного консилиума остаточная коагуляционная активность дефицитного ФСК может быть изменена.

25. Медицинская профилактика кровотечений при гемофилии А (В) проводится гемостатическим ЛС, рекомендованным врачебным консилиумом:

путем внутривенного введения КФСК в индивидуальной дозировке и режиме, рассчитанным по результатам ФКИ (2–3 раза в неделю в дозировке КФСК VIII до 20–40 МЕ/кг, КФСК IX – до 30–50 МЕ/кг);

путем подкожного введения ЛС эмицизумаб¹ при гемофилии А (в индивидуальной дозировке после проведения нагрузочной терапии).

¹ Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

26. Первичная медицинская профилактика гемофилии у пациентов в возрасте от 1 до 18 лет осуществляется по следующим медицинским показаниям: базовая активность ФСК VIII (IX) не более 0,02 МЕ/мл (2,0 %), отсутствие в анамнезе эпизодов внутрисуставного кровоизлияния или имеющиеся в анамнезе 1–2 эпизода внутрисуставного кровоизлияния и не более 5 дней введения КФСК.

Во избежание развития ингибиторной формы гемофилии у пациентов в возрасте до 1 года назначают медицинскую профилактику ингибиторной формы гемофилии с целью формирования иммунологической толерантности к вводимому КФСК путем длительного (не менее 50 недель) введения малых доз (25–30 МЕ/кг) КФСК с кратностью 1 раз в неделю.

Медицинские противопоказания:

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

возникновение тяжелой аллергической реакции на введение КФСК VIII (IX);

травма или необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства, медицинские показания к которому возникли после начала профилактического введения (режим медицинской профилактики может быть возобновлен после выполнения хирургического вмешательства, а имевшие место дни введения подлежат учету в общем количестве дней введения КФСК).

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

- выполнение профилактических прививок;
- плановое хирургическое вмешательство;
- внутримышечное введение любых ЛС.

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

После завершения этапа медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии, включающего первые 50 дней введения КФСК, продолжают первичную медицинскую профилактику геморрагических осложнений, осуществляя дальнейшее введение КФСК в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю.

После 100 дней профилактического введения КФСК, пациенту разрешено выполнение профилактических прививок, в том числе, путем внутримышечных инъекций, которые осуществляются в день введения очередной профилактической дозы КФСК (25–30 МЕ/кг).

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

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

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

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

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

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

27. Вторичная медицинская профилактика кровотечений:

27.1. кратковременная вторичная медицинская профилактика – периодически проводимое лечение при наличии следующих медицинских показаний:

- повторное, не связанное с травмой кровотечение, или кровоизлияние в сустав, в мягкие ткани (гематомы), независимо от локализации (4–8 недель);
- любые хирургические вмешательства (кроме ортопедических) (4–12 недель);
- состояние после эндопротезирования сустава (6–12 месяцев, более – при наличии медицинских показаний по решению врачебного консилиума);
- состояние после синовиртеза (до 6 месяцев по решению врачебного консилиума);
- проведение реабилитационного лечения опорно-двигательного аппарата (на период медицинской реабилитации);

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

- после более чем двух внутрисуставных кровоизлияний;

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

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

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

общий анализ крови;

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

определение маркеров парентеральных вирусных гепатитов В и С;

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

общий анализ мочи;

электрокардиограмма (далее – ЭКГ);

рентгенологическое исследование суставов, в которых были кровоизлияния;

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

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

ГЛАВА 5

ЛЕЧЕНИЕ ПО ТРЕБОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А (В)

28. При развитии кровотечения гемостаз обеспечивают введением с заместительной целью в максимально ранние сроки КФСК или компонентов крови гемостатического действия (в случаях отсутствия или не достаточного количества КФСК, отказе пациента от введения КФСК, непереносимости КФСК).

29. Медицинские показания для заместительной терапии по требованию:

29.1. ранние предвестники кровотечения: чувство страха, предчувствие пациентом кровотечения (аура) в виде дискомфорта, легкого покалывания, ограничения объема движений, болезненности в зоне предполагаемого кровотечения;

29.2. КФСК VIII (IX):

гемофилия А (В);

предчувствие пациентом кровоизлияния (аура);

подозрение пациента на спонтанное кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

29.3. криопреципитат:

гемофилия А;

предчувствие пациентом кровоизлияния (аура);

подозрение пациента на спонтанное кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

массивная кровопотеря;

29.4. свежемороженая плазма:

гемофилия А (В);

подозрение на кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

отсутствие КФСК;

отсутствие криопреципитата (при гемофилии А);

массивная кровопотеря.

30. Введение КФСК медицинским работником бригады СМП осуществляется в следующих случаях:

отсутствие у пациента КФСК для домашнего лечения или недостаточное его количество;

кровотечение, угрожающее жизни.

31. Дополнительно в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) могут быть использованы:

31.1. для гемофилии А легкой и средней тяжести – десмопрессин в виде назального спрея по 300 мкг за 30 минут до врачебной манипуляции или при кровотечении каждые 12 часов в течение 3 суток; внутривенно или подкожно – 0,3 мкг/кг в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем). У детей в возрасте до 2 лет десмопрессин не рекомендован, в возрасте от 2 до 12 лет – 5–30 мкг/сутки. Детям допустимо парентеральное введение в дозе 0,3 мкг/кг массы тела в 50 мл раствора натрия хлорида 0,9 % в течение 20–30 минут 1 раз в сутки не более 3 дней. В результате антидиуретической активности могут возникать проблемы с задержкой воды и гипонатриемия. При повторном введении более двух доз следует измерить осмоляльность плазмы или концентрацию натрия. Его следует осторожно использовать для пациентов с тромбозом в анамнезе и с риском сердечно-сосудистого заболевания;

31.2. антифибринолитические лекарственные препараты:

аминокапроновая кислота – местно при кровотечениях из слизистой полости рта, носа, при стоматологических операциях одновременно с КФСК;

транексамовая кислота;

31.3. гемостатические ЛС для местного применения.

32. Расчет дозы КФСК VIII (IX) для введения зависит от конкретной клинической ситуации: локализации и объема кровотечения (приложение 4, таблица 3).

33. Тактика медицинской помощи при плановом хирургическом вмешательстве:

33.1. расчет дозы КФСК производится в зависимости от локализации и объема хирургического вмешательства. Хирургические вмешательства выполняют после предварительной консультации врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога, а также при условии наличия КФСК в ОЗ;

33.2. при оказании стоматологической медицинской помощи проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии рекомендуется только после введения КФСК. При легкой форме гемофилии может быть использована терапия десмопрессином. Следует воздержаться от применения нестероидных противовоспалительных средств, особенно неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2; расчет дозы КФСК VIII (IX) при оказании стоматологической медицинской помощи производится в зависимости от клинической ситуации (приложение 4, таблица 4), дополнительно могут быть использованы:

аминокапроновая кислота согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу);

транексамовая кислота согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу);

местно: гемостатическая губка, поликапран, тромбин – согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу);

33.3. расчет дозы КФСК VIII (IX) для гемостатического обеспечения хирургических вмешательств производится в зависимости от клинической ситуации (приложение 4, таблица 5).

ГЛАВА 6

ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА ГЕМОФИЛИИ А (В)

34. Ингибиторы чаще встречаются у пациентов с тяжелыми формами гемофилии А по сравнению с пациентами с умеренной или легкой формами гемофилии. Проявления кровоизлияний при умеренной и (или) легкой гемофилии, осложненных ингибиторами, чаще напоминают проявления, наблюдаемые у пациентов с ПГ типа А (из-за аутоантител фактора ФСК VIII) с большим преобладанием кровоизлияний подкожных, в слизистую

оболочку, урогенитальных и желудочно-кишечных. Риск сильных осложнений или даже смертельного исхода от кровоизлияния у таких пациентов может быть значительным.

При гемофилии В ингибиторы встречаются намного реже – у менее 5 % пациентов.

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

35. Клинические проявления, связанные с появлением ингибитора:

отсутствие или недостаточность эффекта от введения КФСР;

необходимость повышения дозы или увеличения кратности введения КФСР;

случайное выявление иммунного ингибитора в результате скрининга (особенно в детском возрасте).

36. Классификация ингибиторов:

титр ингибитора < 5 БЕ/мл – ингибитор в низком титре (низкореагирующий) при условии отсутствия в анамнезе повышения титра ингибитора $> 5,0$ БЕ/мл;

титр ингибитора ≥ 5 БЕ/мл – ингибитор в высоком титре (высокореагирующий);

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

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

37. Лабораторная диагностика и мониторинг ингибиторной формы гемофилии:

37.1. молекулярно-генетическое выявление мутаций гена ФСР VIII (IX), ассоциированных с высоким риском появления иммунных ингибиторов, коагулологическое исследование ингибиторов ФСР выполняют в республиканских центрах, оказывающих специализированную (гематологическую) медицинскую помощь;

37.2. медицинские показания для исследования на наличие ингибитора:

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

у детей – на 5, 10, 20, 30 и 50 день профилактического введения КФСР;

37.3. титр ингибитора может изменяться. Минимальный клинически значимый уровень ингибиторной активности составляет $\geq 0,6$ БЕ/мл.

38. Расчет дозы КФСР VIII (IX) для заместительной терапии при кровотечениях у пациентов с ингибиторной формой гемофилии представлен в таблице 6 (приложение 4).

39. Применение антифибринолитических ЛС:

аминокапроновая кислота может применяться местно при кровотечениях из слизистой полости рта, носа, при стоматологических операциях одновременно с КФСР в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем);

транексамовая кислота может применяться как дополнительное средство в случае продолжающегося кровотечения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем).

40. Плазмаферез, иммуносорбция применяются с целью удаления ингибитора.

41. Иммуносупрессивные ЛС применяются согласно инструкции по применению (листку-вкладышу) на основании заключения врачебного консилиума.

42. Хирургические вмешательства выполняют после предварительной консультации пациента у врача-гематолога, а также при условии наличия КФСР в ОЗ.

При легкой и (или) средней форме и низкореагирующем ингибиторе при планировании хирургических вмешательств, не связанных с выполнением полостных операций, артропластики, репозиции фрагментов длинных трубчатых костей и костей таза допустимо применение десмопрессина согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу).

43. При выявлении ингибиторного ответа проводится расчет дозы и режима ведения КФСР на основании ФКИ.

44. Первичная медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии проводится при отсутствии ингибитора по решению врачебного консилиума.

Медицинские показания к проведению первичной медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии:

дети до 18 лет (в ходе профилактического лечения);

тяжелая гемофилия А (В);
активность дефицитного фактора менее 2 %, независимо от наличия или отсутствия кровотечений (кровоизлияний);
спонтанные кровотечения – более двух в месяц или более 4 в год;
резистентность к проводимому стандартному лечению КФСК (рецидивирующие кровотечения).

Предшествовавшие введения КФСК учитывают в общее число дней введения в режиме медицинской профилактики ингибиторов.

Схема: не менее 50 недель введения малых доз (25–30 МЕ/кг) КФСК с кратностью 1 раз в неделю.

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

Применение орфанных ЛС нового поколения с пролонгированным действием осуществляют при отсутствии альтернативных вариантов лечения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и при отсутствии медицинских противопоказаний.

Прогностическая эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ/мл. Если титр ингибитора составляет > 10 БЕ/мл, рекомендуется прекращение инфузии КФСК VIII, перевод пациента на терапию препаратами шунтирующего действия под контролем титра ингибитора. При этом, сохранение высокого титра ингибитора не является медицинским противопоказанием к назначению ИИТ. Варианты протоколов проведения ИИТ представлены в таблице 7 (приложение 4), оценка и критерии эффективности ИИТ – в таблице 8 (приложение 4).

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

При проведении ИИТ и после завершения ИИТ недопустимо менять лекарственный препарат КФСК VIII, поскольку это значительно ухудшает прогноз терапии. Перед проведением ИИТ необходимо убедиться в наличии достаточного количества лекарственного препарата КФСК VIII.

Снижение дозы и кратности введения лекарственного препарата начинают после достижения следующих показателей: титр ингибитора < 0,6 БЕ/мл, нормализация показателя восстановления (recovery in vivo) до 1,4–1,6 на фоне прироста коагуляционной активности не менее 70 % после введения очередной дозы КФСК VIII и нормализации периода полувыведения (> 7 часов). При отсутствии возможности провести ФКИ и рассчитать период полужизни КФСК VIII, через 7 часов после введения очередной дозы определяют активность КФСК VIII; остаточная коагуляционная активность КФСК VIII должна составлять не менее половины величины прироста коагуляционной активности на 15-й минуте. Дозу лекарственного препарата снижают постепенно по схеме с постоянным лабораторным контролем. После достижения дозы в 30–50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо длительно продолжать терапию в этой дозе в режиме вторичной медицинской профилактики. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора. Максимальная длительность ИИТ – 3 года.

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

В зависимости от ситуации проведение процедуры ИИТ может быть усилено дополнительным введением ЛС ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

При ингибиторной форме врожденной гемофилии медицинским показанием для использования ЛС ритуксимаб является потеря достигнутого коагуляционного ответа

на повышение дозы вводимого КФСК VIII на фоне повышения титра иммунных ингибиторов.

Опыт проведения ИИТ у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В ограничен в связи с очень низкой эффективностью и наличием аллергических реакций.

46. Вторичная медицинская профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А осуществляется КФСК шунтирующего действия (АКК или КФСК VIIa):

длительная (длительностью в зависимости от клинической ситуации, по решению врачебного консилиума) или краткосрочная (в течение 3 месяцев) КФСК II, VIIa, X и IX в дозе 30–50 МЕ/кг 3 раза в неделю или через день;

краткосрочная (в течение 3 месяцев) – КФСК VIIa в режиме 90 мкг/кг 1 раз в сутки.

47. Гемостатическое ЛС эмицизумаб² (моноклональное антитело для подкожного введения) может быть назначено по решению врачебного консилиума, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в следующих случаях:

ингибиторная форма гемофилии А;

неэффективность процедуры ИИТ с ингибиторной формой гемофилии А;

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

отсутствие венозного доступа;

другие по решению врачебного консилиума.

Рекомендуемый режим дозирования:

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

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

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

В случае возникновения кровотечения у пациента с ингибиторной формой гемофилии А на фоне профилактического лечения эмицизумабом³ с целью его купирования необходимо вводить препараты шунтирующего действия в дозе, соответствующей локализации и объему кровотечения:

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

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

² Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

ГЛАВА 7

ЛЕЧЕНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМОФИЛИИ

48. Хронический синовит развивается после повторных гемартрозов, проявляется длительно сохраняющимся повышением температуры над пораженным суставом, увеличением объема мягких тканей области сустава, рецидивирующими кровоизлияниями, ограничением подвижности.

Диагностика:

физикальное обследование;

рентгенография пораженных суставов;

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) и (или) магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) пораженных суставов.

Лечение:

заместительная терапия КФСК в режиме медицинской профилактики;

лечебная физическая культура (далее – ЛФК), направленная на укрепление мышц и поддержание подвижности сустава;

при сохранении признаков воспаления – терапия нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (селективными ингибиторами циклооксигеназы, обладающими обезболивающим эффектом);

химическая синовэктомия (синовиортез). Решение вопроса о введении ЛС внутрисуставно осуществляется врачебным консилиумом с участием врача-травматолога-ортопеда государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (далее – ГУ «РНПЦ ТиО»).

При недостаточной эффективности заместительной терапии КФСК возможно проведение курса пункций сустава с введением стероидных противовоспалительных лекарственных препаратов и дальнейшим хирургическим вмешательством.

49. Хроническая гемофилическая артропатия проявляется остеопорозом, нарушением структуры, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава.

Диагностика:

физикальное обследование;

рентгенография пораженных суставов;

УЗИ, МРТ и (или) компьютерная томография (далее – КТ) пораженных суставов.

Лечение:

при наличии болевого синдрома – терапия нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (селективными ингибиторами циклооксигеназы, обладающими обезболивающим эффектом);

курсы ЛФК и физиотерапии в соответствии с перечнем методов физиотерапии, возможных для применения при гемофилии (гемартрозах и артропатиях) в санаторно-курортных организациях, установленном согласно приложению 5;

курсы лекарственных препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту.

При недостаточной эффективности консервативной терапии показано хирургическое вмешательство (тотальное эндопротезирование).

50. Медицинские показания к тотальному эндопротезированию коленного и тазобедренного сустава при гемофилической артропатии:

вторичный остеоартрит III ст. по классификации Н.С.Косинской (4 ст. по классификации Kellgren-Lawrence) сопровождающийся длительным, не поддающимся консервативному лечению болевым синдромом;

соблюдение одного либо нескольких из условий:

для коленного сустава:

вальгусная деформация $> 20^\circ$ либо варусная деформация $> 15^\circ$;

сгибательная контрактура $> 15^\circ$ и (или) разгибательная контрактура $< 90^\circ$;

наличие сложной нестабильности в суставе;

для тазобедренного сустава:

длительный, не поддающийся консервативному лечению болевой синдром;

сгибательная контрактура в суставе $> 10^\circ$;

укорочение ноги > 3 см вследствие деформации сустава.

Абсолютные медицинские противопоказания для тотального эндопротезирования:

воспалительный процесс в области предполагаемой операции, несанированные очаги хронической инфекции;

тяжелые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы: декомпенсированные пороки сердца, сердечная недостаточность 3 степени, сложные нарушения сердечного ритма, нарушения проводимости – атриовентрикулярная блокада 3 степени, трехпучковая блокада; патология аппарата внешнего дыхания с хронической дыхательной недостаточностью;

заболевания мочевыделительной системы с нарушением азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин);

печеночная недостаточность 2–3 степени;

не поддающаяся коррекции эндокринная патология (щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет);

ВИЧ-инфекция;

психические заболевания;

техническая невозможность установки протеза;
невозможность передвижения в послеоперационном периоде;
гемипарез на стороне предполагаемой операции.
Относительные медицинские противопоказания к тотальному эндопротезированию:
острые либо хронические в стадии обострения или декомпенсации соматические заболевания;
ожирение 3 степени, индекс массы тела 40 и более;
прогрессирующий остеопороз различного генеза;
варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая артериальная и (или) венозная недостаточность 3 ст.

Необходимым условием подготовки пациента с гемофилической артропатией к тотальному эндопротезированию является предварительное выполнение ФКИ.

51. Медицинская профилактика гемофилической артропатии – своевременное лечение хронического синовита.

52. Псевдоопухоли формируются как осложнения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью, которая может быть затронута вторично, или при поднадкостничных кровоизлияниях и проявляются стабильным опухолевидным образованием, оттесняющим окружающие ткани, существующим на протяжении многих месяцев и лет, не имеющим тенденции к обратному развитию на фоне интенсивной заместительной терапии КФС VIII или эмицизумабом³ – при гемофилии А, КФС IX – при гемофилии В. Осложнения при отсутствии лечения – гигантские размеры, давление на нейроваскулярные структуры, патологические переломы.

Диагностика:

физикальное обследование;
проведение КТ и (или) МРТ и рентгенографии пораженного сегмента тела;
при необходимости – КТ-ангиография.

Лечение: показано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы.

53. Переломы у пациентов с гемофилией связаны с остеопорозом и гемофилической артропатией.

Диагностика:

физикальное обследование;
проведение рентгенографии пораженного сегмента тела.

Лечение:

введение КФС в дозах, приведенных в таблице 2 (приложение 4), с последующим восстановительным лечением сразу после стабилизации перелома.

³ Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

ГЛАВА 8

ПГ

54. Этиология ПГ: в 50 % случаев ПГ является идиопатической, в 10–15 % ПГ выявляют в позднем послеродовом периоде, в 35–40 % случаев ПГ ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, солидными опухолями, гемобластозами, воспалительными процессами, кожными заболеваниями, инфекциями (гепатит В и С) и побочными реакциями на прием ЛС.

Антитела могут нарушать взаимодействие КФС VIII с фосфолипидами или vWF, а также блокировать функцию комплекса факторов, активирующих ФС X (ФС IXa, VIII, фосфолипиды).

55. Клинико-лабораторные признаки ПГ:

удлинение теста АЧТВ при отсутствии других дефектов гемостаза (тромбоцитопении, лекарственно-индуцированной тромбоцитопатии, коагулопатии, волчаночного антикоагулянта);

выявление ингибитора к ФС;

отсутствие корреляции между титром ингибитора и определяемой остаточной активностью ФСК VIII;

отсутствие корреляции между определяемой остаточной коагуляционной активностью ФСК VIII и тяжестью кровотечений (чаще – обширные гематомы).

56. Лечение ПГ следует проводить независимо от уровня ингибитора и ФСК с применением КФСК VIIa, АКК или рекомбинантным КФСК VIII при минимизации медицинских вмешательств, в том числе, плановых оперативных, до эрадикации ингибитора (активность ФСК VIII нормализуется через 3–6 недель после начала иммуносупрессивной терапии).

Медицинские показания к введению КФСК: обширные экхимозы и подкожные гематомы; тяжелые кровотечения, профилактическое введение перед проведением urgentных медицинских вмешательств.

Выбор КФСК по решению врачебного консилиума:

КФСК VIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения;

АКК в дозе 50–100 МЕ/кг каждые 8–12 часов в максимальной дозе до 200 МЕ/кг/сутки;

рекомбинантный КФСК VIII в дозе 200 МЕ/кг с целевым поддержанием уровня дефицитного ФСК более 50 %.

Плазменные КФСК VIII могут быть использованы в случае отсутствия АКК, КФСК VIIa, рекомбинантного КФСК VIII.

Антифибринолитические и другие ЛС применяют по медицинским показаниям (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем).

Эрадикация приобретенного ингибитора с помощью иммуносупрессивной терапии (далее – ИСТ) должна быть рекомендована, по решению врачебного консилиума, всем пациентам с приобретенной ингибиторной гемофилией. Выбор схемы ИСТ зависит от активности ФСК и титра ингибитора:

первая линия:

при активности ФСК $> 1\%$ и титре ингибитора ≤ 20 БЕ/мл – преднизолон 1,0 мг/кг/сутки перорально в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы;

при уровне ФСК $< 1\%$ и титре ингибитора > 20 БЕ/мл – преднизолон 1,0 мг/кг/сутки перорально в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы в сочетании с циклофосфамидом 1,5–2,0 мг/кг/сутки (для пожилых пациентов доза снижается до 1,0 мг/кг/сутки) и ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель;

вторая линия:

применяется при наличии медицинских противопоказаний или неэффективности первой линии одним из следующих ЛС:

моноклональное антитело ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель или микофенолата мофетил в дозе 1 г/день в течение 1 недели, далее – 2 г в день до восстановления показателей коагулограммы.

В случае отсутствия вышеуказанных ЛС может быть использован внутривенный иммуноглобулин человека нормальный в дозе 2,5–5,0 г однократно или в дозе 0,4–0,5 г/кг в сутки в течение 4–8 дней.

57. Вероятность рецидива достигает 15–20 %. Рецидив может возникнуть в течение нескольких месяцев или лет после дебюта заболевания.

58. Клинико-лабораторный мониторинг:

ежемесячно в течение не менее 6 месяцев;

1 раз в 3 месяца – в течение последующих 6 месяцев;

1 раз в 6 месяцев в течение следующего года;

далее – 1 раз в год (при возможности);

по медицинским показаниям.

ГЛАВА 9

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

59. Пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата рекомендованы долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц и функциональная

реабилитация, санаторно-курортное лечение с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса.

Санаторно-курортное лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

Разработка медико-реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно врачом-реабилитологом, врачом-трансфузиологом, врачом-гематологом, врачом-физиотерапевтом. Примерный перечень методов физиотерапии, возможных для применения при гемофилии (гемартрозах и артропатиях) в санаторно-курортных организациях, приведен в приложении 5.

Пациентам с гемофилией и членам их семьи целесообразно проведение врачебных консультаций врача-психотерапевта, врача-психиатра детского, посещение школ психологической адаптации.

60. Пациенты с установленным диагнозом гемофилии должны находиться под медицинским наблюдением по месту проживания (пребывания).

Диспансеризация включает в себя:

клинико-лабораторный мониторинг (коагулограмма, ингибитор к ФСК VIII (IX), общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) клинической эффективности и переносимости гемостатического ЛС;

оценку наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии гемостатическим ЛС;

оценку изменения психологического или социального статуса пациента;

оценку состояния периферической венозной системы;

лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, артропатии, ингибиторов;

выявление и лечение сопутствующих заболеваний (заболеваний зубов, полости рта, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы, других);

оценку образа жизни (физической активности, профилактики травматизма);

оценку соблюдения пациентом рекомендаций врачей-специалистов, режима лечения, медицинской профилактики и медицинской реабилитации.

В медицинском наблюдении пациентов с гемофилией используется мультидисциплинарный подход – проводятся врачебные консультации (врачебные консилиумы) и медицинское наблюдение врачом-трансфузиологом, врачом-гематологом, врачом-физиотерапевтом, врачом-реабилитологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-педиатром, врачом-стоматологом, врачом-стоматологом детским, врачом-инфекционистом, врачом-психотерапевтом, врачом-психиатром детским, врачом лечебной физкультуры, имеющих опыт работы с пациентами с гемофилией.

Приложение 1

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с гемофилией А и гемофилией В»

Алгоритм направления пациента с гемостазиопатией под медицинское наблюдение в организацию здравоохранения, оказывающую медицинскую помощь пациентам в возрасте старше 18 лет

1. За 12 месяцев до достижения пациентом 18 лет, в день предполагаемого очередного введения профилактической дозы КФСК в организации здравоохранения, оказывающую медицинскую помощь, проводят ФКИ.

2. На основании проведенного ФКИ рассчитывают дозу и режим введения КФСК с учетом остаточной коагуляционной активности ФСК не менее 2,1 %.

3. Расчетное количество КФСК округляют в большую сторону с учетом его содержания во флаконе КФСК.

4. Врач-гематолог или врач-специалист, осуществляющий медицинское наблюдение по месту проживания (пребывания) за 12 месяцев до достижения пациентом 18 лет оформляет этапный эпикриз, включающий выписку из медицинской карты амбулаторного больного и копию решения врачебного консилиума в составе врача-гематолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-трансфузиолога.

Выписка из медицинской карты амбулаторного больного должна включать:

данные анамнеза;

подтвержденные данные о количестве геморрагических эпизодов (кровотечений) и их описание в течение последних 12 месяцев;

сведения об образе жизни (работы, учебы) и режиме физической активности пациента;

данные клинико-лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты), коагулограмма, базовая активность дефицитного ФСК, титр ингибиторов, результаты последнего ФКИ, определение маркеров вирусного гепатита В и гепатита С, общий анализ мочи);

данные инструментальных исследований (ЭКГ, рентгенография, другие по медицинским показаниям);

ортопедический статус, консультативное заключение врача-травматолога-ортопеда;

диагноз, степень тяжести гемофилии;

обоснованное описание проводимого лечения (наименование КФС, компонентов крови гемостатического действия, дозировки и кратность введения).

Решение врачебного консилиума должно включать обоснование и схему лечения с применением КФС после достижения пациентом 18 лет.

5. Выписка из медицинской карты амбулаторного больного за 12 месяцев до достижения им 18 лет передается в ОЗ, оказывающую медицинскую помощь взрослому населению, по месту регистрации (проживания) пациента для планирования объема медицинской помощи и годовой потребности в КФС.

Приложение 2

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с гемофилией А и гемофилией В»

Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями

1. Планирование оперативного лечения (эндопротезирования) пациента с гемостазиопатиями (в том числе, гемофилией) с обеспечением гемостатическими ЛС (КФС, иными, на весь период лечения и медицинской реабилитации) проводится в I–III квартале текущего года – на предстоящий год.

2. Экстренная травматологическая медицинская помощь пациентам с коагулопатиями г. Минска оказывается в ГУ «РНПЦ ТиО», в областях – в ОЗ, имеющих в своем составе отделение гематологии, или иных, при условии врачебной консультации врача-гематолога, врача-трансфузиолога.

3. С целью определения медицинских показаний, медицинской профилактики кровотечения и планирования оказания плановой ортопедо-травматологической медицинской помощи (в том числе, для эндопротезирования сустава) и обеспечения КФС проводится врачебная консультация (врачебный консилиум), в том числе, с использованием Республиканской системы телемедицинского консультирования с участием врача-травматолога-ортопеда и врачей-специалистов областного кабинета патологии гемостаза (Республиканского центра патологии гемостаза) – в соответствии с уровнем оказания медицинской помощи.

4. Приказом руководителя главного управления по здравоохранению областного исполнительного комитета, Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета и директора ГУ «РНПЦ ТиО»:

4.1. назначается врач-травматолог-ортопед, ответственный за организацию работы с пациентами с гемостазиопатиями (гемофилией);

4.2. организуется обеспечение доступа в республиканский регистр гемостазиопатий врачу-травматологу-ортопеду, ответственному за работу с пациентами с гемостазиопатиями (гемофилией);

4.3. определяются обязанности врача-травматолога-ортопеда, ответственного за работу с пациентами с гемостазиопатиями (гемофилией):

оценка ортопедического статуса пациента;

внесение данных об ортопедическом статусе и планируемом лечении в республиканский регистр гемостазиопатий;

определение медицинских показаний к ортопедической коррекции;

оформление консультативного заключения с рекомендациями;

направление и согласование оперативного лечения на республиканском уровне, медицинское наблюдение в послеоперационном периоде согласно данным рекомендациям (для врача-травматолога-ортопеда регионального уровня);

постановка на учет, планирование оперативного лечения в ГУ «РНПЦ ТиО», подача информации главному внештатному специалисту региона по гематологии, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения по гемостазиопатиям, вызов пациента для проведения хирургического вмешательства, медицинское наблюдение в послеоперационном периоде согласно данным при выписке рекомендациям (для врача-травматолога-ортопеда республиканского уровня);

после выполнения хирургического вмешательства пациент подлежит диспансеризации в амбулаторно-поликлинической организации по месту жительства.

Приложение 3

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с гемофилией А и гемофилией В»

Памятка о необходимости соблюдения охранительного режима для пациентов с врожденными и приобретенными нарушениями свертывания крови

Врожденные и приобретенные нарушения свертывания крови, связанные с дефицитом одного из факторов свертывания крови, представляют серьезную опасность возникновения кровотечений. Кровоизлияние в вещество головного и (или) спинного мозга, кровоизлияния в мягкие ткани шеи, носовые кровотечения и кровотечения со слизистой рта, кровоизлияния в грудную и брюшную полости, почечное кровотечение, кровоизлияния в области суставов могут возникать самопроизвольно или после минимальной травмы в зависимости от степени тяжести нарушения свертывания. Любое кровотечение представляет угрозу для жизни. Поэтому для предупреждения кровотечений пациенты с врожденными или приобретенными нарушениями свертывания крови должны соблюдать охранительный режим, избегать ситуаций, связанных с повышенной травматизацией. Пациентам запрещены игры (футбол, хоккей, баскетбол, бокс, борьба, катание на велосипеде, катание на санках с гор, катание с использованием других подручных средств, другие) и занятия спортом (контактные единоборства, атлетическая гимнастика, спортивная гимнастика, другие), связанные с повышенным риском получения травм и возникновения кровотечений.

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с гемофилией А и гемофилией В»

Таблица 1

Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома

№ п/п	Клинические проявления	Баллы ⁴					
		-1	0	1	2	3	4
1	Носовые кровотечения		Не было или < 5 эпизодов в год	> 5 эпизодов в год или длительностью > 10 минут	Врачебная консультация	Тампонада, или прижигание, или использование ингибиторов фибринолиза ⁵	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
2	Синяки		Не было или < 1 см	> 1 см и спонтанные	Врачебная консультация		
3	Кровотечения из небольших ран		Не было или < 5 эпизодов в год	> 5 эпизодов в год или длительностью > 5 минут	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
4	Кровотечения из слизистой полости рта		Не было	Были, хотя бы 1 эпизод в год	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
5	Желудочно-кишечные кровотечения		Не было	Были, связанные с язвенной болезнью, портальной гипертензией, ангиодисплазией	Были, спонтанные	Хирургический гемостаз, использование ингибиторов фибринолиза, трансфузия эритроцитов, заместительная терапия или десмопрессин	
6	Кровотечения при удалении зубов	Не было кровотечений после не < 2 удалений	Не проводилась экстракция или отсутствие кровотечения после 1 удаления	Были кровотечения в < 1/4 выполненных экстракций, не требовали вмешательств	Были кровотечения в > 1/4 выполненных экстракций, вмешательств не требовали	Наложение швов или тампонада	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин
7	Кровотечения при хирургических вмешательствах	Не было кровотечений после не < 2 вмешательств	Не проводились вмешательства или отсутствие кровотечений после 1 вмешательства	Были кровотечения в < 1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Были кровотечения в > 1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин
8	Менструальные кровотечения		Медицинская помощь не требовалась	Врачебная консультация или смена прокладок	> 2 эпизодов в год временной нетрудоспособности или	Комбинированное лечение с применением	Госпитализация и экстренное лечение

				чаще 1 раза в 2 часа или образование сгустков или протекание	использование ингибиторов фибринолиза, гормонального лечения или ЛС, содержащих железо	ингибиторов фибринолиза и гормонального лечения, или появление кровотечений с момента начала менархе и длительностью > 12 месяцев	или необходимость в трансфузии крови, ее компонентов, заместительная терапия, десмопрессин, кюретаж, абляция эндометрия, гистерэктомия
9	Послеродовые кровотечения	Не было кровотечений после не < 2 родов	Не было родов или не было кровотечения после 1 родов	Врачебная консультация или использование окситоцина или лохиометра в течение > 6 недель	Использование ЛС, содержащих железо, или ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин, или необходимость исследования под анестезией и (или) использования внутриматочного баллона и (или) тампонады матки	Любое экстренное или оперативное вмешательство (гистерэктомия, легирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии, наложение маточных фиксирующих швов)
10	Подкожные и внутримышечные кровоизлияния		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные гематомы, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительной терапии	Были спонтанные или после травм, потребовавшие хирургического вмешательства или трансфузии
11	Кровотечения в суставы		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительной терапии	Были спонтанные или после травм, потребовавшие проведения хирургического вмешательства или трансфузии
12	Кровоизлияния в центральную нервную систему		Никогда не было			Субдуральная гематома, потребовавшая любого вмешательства	Внутримозговая гематома, потребовавшая любого вмешательства

⁴ Балльная оценка тяжести геморрагического синдрома является результатом суммирования баллов самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке.

Для диагностики БВ сумма баллов ≥ 4 имеет чувствительность 100 %, специфичность – 87 %.

⁵ Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

Порядок проведения ФКИ

№ п/п	Наименование мероприятия	Пациенты 2–18 лет		Пациенты старше 18 лет
		При проведении первичной медицинской профилактики	При проведении вторичной медицинской профилактики	При проведении вторичной медицинской профилактики
1	Определение перед введением стартовой дозы КФСК VIII (IX)	Определение: активности ФСК VIII (IX); титра ингибиторов к ФСК VIII (IX); АЧТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген, ОАК, АСТ, АЛТ	В день предполагаемого очередного введения, но не ранее 3 дней после последнего введения КФСК VIII (IX) – определение активности ФСК VIII (IX); титра ингибиторов к ФСК VIII (IX)	
2	Стартовая доза КФСК VIII (IX) болюсно однократно внутривенно	КФСК VIII (IX) 25–30 МЕ/кг	КФСК VIII – 50 МЕ/кг массы тела (КФСК IX – 100 МЕ/кг)	
3	Время регистрации коагуляционного ответа – определение активности ФСК VIII (IX)	Через: 15 минут 1 час 2 часа	Через: 15 минут 1 час 2 часа 6 часов 12 часов 24 часа 48 часов 72 часа при необходимости дополнительно: 96 часов – для ФСК VIII 96, 120 часов – для ФСК IX	Через: 30 минут 1 час 2 часа 6 часов 12 часов 24 часа при необходимости дополнительно: для ФСК VIII: 48 часов 72 часа 96 часов; для ФСК IX: 48 часов 72 часа 96 часов 120 часов
4	Очередная доза КФСК VIII (IX)	КФСК VIII (IX) 25–30 МЕ/кг	–	–
5	Время регистрации коагуляционного ответа – определение активности ФСК VIII (IX)	Через: 15 минут 1 час	–	–
6	Интерпретация ФКИ: интервал введения КФСК равен временному промежутку, в течение которого минимальная остаточная активность дефицитного ФСК составляет	$\geq 2,1 \%$	$\geq 2,1 \%$	$\geq 2,1 \%$

Таблица 3

Расчет дозы КФСК VIII (IX) и дополнительные методы и ЛС при остром кровотечении

№ п/п	Локализация кровотечения	Гемофилия А	Гемофилия В
1	Взрослые:		
1.1	гемартроз ⁶	КФСК VIII 20–25 МЕ/кг каждые 12 часов, затем – 10–15 МЕ/кг каждые 12 часов до 7 суток	КФСК IX в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 20–25 МЕ/кг до 5 суток, затем каждые

			24 часа – 20–25 МЕ/кг до 7 суток
1.2	подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в мягкие ткани и межмышечные гематомы, не угрожающие жизни	КФСК VIII в дозе 20–25 МЕ/кг каждые 12 часов до 5 суток, затем – 10–15 МЕ/кг каждые 12 часов до 7 суток	КФСК IX в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 20–25 МЕ/кг до 5 суток, затем каждые 24 часа – 20–25 МЕ/кг до 7 суток
1.3	гематурия Внимание! Запрещено использовать ингибиторы фибринолиза!	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг, затем каждые 12 часов – 15–20 МЕ/кг до наступления гемостаза (5–7 дней)	КФСК IX в дозе 50–60 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 25–30 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 24 часа 25–30 МЕ/кг до 10 суток. По медицинским показаниям назначают консультацию врача-нефролога, врача-уролога
1.4	гастродуоденальное кровотечение	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов – 20–30 МЕ/кг 3–5 суток, затем каждые 12 часов – 20–30 МЕ/кг до 7–9 суток	КФСК IX в дозе 60–80 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 30–40 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 24 часа – 30–40 МЕ/кг до 10 суток
		Показано применение ингибиторов фибринолиза	
1.5	внутричерепное кровоизлияние, ретрофарингеальная или ретроперитонеальная гематома, переломы трубчатых костей, костей таза, обширная межмышечная гематома	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов – 20–30 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 12 часов – 20–30 МЕ/кг до 21 суток	КФСК IX в дозе 80–100 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 50 МЕ/кг до 7 суток, затем каждые 24 часа – 50 МЕ/кг до 14 суток. Гемостатический уровень ФСК IX в 1-ю неделю 80–100 %, во 2-ю неделю – до 60 %, в 3-ю неделю – до 30–40 %
2	Дети:		
2.1	гемартроз ⁷	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг 1 раз в 24 часа 5–6 дней
2.2	подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в мягкие ткани и межмышечные гематомы, не угрожающие жизни	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг 1 раз в 24 часа 5–6 дней
2.3	гематурия	КФСК VIII в дозе 40 МЕ/кг каждые 8–12 часов до купирования микрогематурии	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг до купирования микрогематурии, затем – 30–40 МЕ/кг каждые 18–24 часов до 5 суток
2.4	гастродуоденальное кровотечение	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 2 суток, в последующие 2–3 дня – 30–40 МЕ/кг каждые 12 часов, затем – 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 7–10 суток	КФСК IX в дозе 60–80 МЕ/кг, затем – 50 МЕ/кг каждые 18–24 часа в течение 2–3 суток
2.5	внутричерепное кровоизлияние	КФСК VIII в дозе 50 МЕ/кг, затем назначают непрерывное внутривенное введение КФСК VIII в дозе 2–3 МЕ/кг/час, регулируя скорость введения с учетом активности ФСК VIII в крови пациента: в 1-ю неделю – 80–100 %; во 2-ю неделю – до 60 %; в 3-ю неделю – до 30–40 %.	КФСК IX в дозе 80–100 МЕ/кг в первые сутки, затем – 50 МЕ/кг каждые 18 часов до 7 суток, затем – 50 МЕ/кг через 24 часа до 14 суток. Гемостатический уровень ФСК IX в 1-ю неделю – 80–100 %, во 2-ю неделю – до 60 %, в 3-ю неделю – до 30–40 %.
2.6	ретрофарингеальная или ретроперитонеальная гематома, переломы трубчатых костей, костей таза, обширная межмышечная гематома	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 5–7 дней до купирования признаков кровотечения, затем – поддерживающее лечение в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение последующих 5–7 суток	КФСК IX в дозе 80–100 МЕ/кг до 3 суток, затем поддерживающая доза – 50 МЕ/кг каждые 24 часа до 14 суток

⁶ Дополнительное местное лечение: приподнять пораженный сустав; предусмотреть иммобилизацию сустава шиной до исчезновения боли; вокруг сустава прикладывать холодные пакеты со льдом на 15–20 минут каждые 4–6 часов.

⁷ Дополнительное местное лечение: приподнять пораженный сустав; предусмотреть иммобилизацию сустава шиной до исчезновения боли; вокруг сустава прикладывать холодные пакеты со льдом на 15–20 минут каждые 4–6 часов.

Таблица 4

Расчет дозы КФСК VIII (IX) при оказании стоматологической медицинской помощи

№ п/п	Вид кровотечения	При гемофилии А	При гемофилии В
		КФСК VIII	КФСК IX
1	Взрослые:		
1.1	при кровотечении из слизистой полости рта, носа	КФСК VIII в дозе 20–40 МЕ/кг каждые 8–12 часов до остановки кровотечения, внутрь – транексамовая кислота в дозе 25 мг/кг на один прием каждые 8 часов	КФСК IX в дозе назначают в дозе 40–60 МЕ/кг в/в каждые 18 часов 3–5 суток
	Местное лечение назначают после консультации врача-оториноларинголога. Недопустима тугая задняя тампонада носа. Переднюю тампонаду носа осуществляют турундой, пропитанной раствором одного из гемостатических ЛС (раствор перекиси водорода 3 %, фибриноген). При достижении гемостаза необходимо осторожно удалить тампон после обильного пропитывания вазелиновым маслом.		
1.2	перед удалением зуба, в начальной дозе	КФСК VIII 30–40 МЕ/кг однократно	КФСК IX в дозе 60–80 МЕ/кг однократно
1.3	после удаления зуба, до эпителизации раневой поверхности (48–72 часа)	КФСК VIII по 20 МЕ/кг каждые 12 часов внутри возможно назначение транексамовой кислоты в дозе 15–25 мг/кг (1000–1500 мг) на один прием каждые 8 часов	КФСК IX по 40 МЕ/кг каждые 18 часов
2	Дети:		
2.1	кровотечение из слизистой полости рта	КФСК VIII в дозе 20–40 МЕ/кг через 12 часов до остановки кровотечения	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг через 18–24 часа до остановки кровотечения
2.2	перед лечением кариозного зуба, предусматривающим вскрытие канала	КФСК VIII в дозе 15 МЕ/кг однократно	КФСК IX в дозе 30 МЕ/кг однократно
2.3	непосредственно перед удалением зубов, подлежащих возрастной смене (резцы, клыки)	КФСК VIII в дозе 10–15 МЕ/кг однократно	КФСК IX в дозе 30–40 МЕ/кг однократно
2.4	непосредственно перед удалением зубов, подлежащих возрастной смене (моляры)	КФСК VIII в дозе 15–20 МЕ/кг однократно	КФСК IX в дозе 30–40 МЕ/кг однократно
2.5	в случае продолжающегося кровотечения	КФСК VIII в дозе 20 МЕ/кг через каждые 8–12 часов до остановки кровотечения	КФСК IX в дозе 40 МЕ/кг каждые 18 часов в течение 2–3 суток
2.6	постоянные зубы, не подлежащие возрастной смене	КФСК VIII в стартовой дозе 20–30 МЕ/кг, поддерживающая доза – 15–20 МЕ/кг каждые 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в стартовой дозе 40–50 МЕ/кг, поддерживающая доза – 30–40 МЕ/кг каждые 18–24 часа 5–6 дней

Таблица 5

Расчет дозы КФСК VIII (IX) для гемостатического обеспечения хирургических вмешательств

№ п/п	Тип хирургического вмешательства	Гемофилия А		Гемофилия В	
		Доза КФСК, МЕ/кг	Дни введения	Доза КФСК, МЕ/кг	Дни введения

1	Хирургическое вмешательство (большое):				
1.1	за 2–3 часа до операции	40–50	В день операции	80–100	В день операции
1.2	после операции через 12 часов	30–40 20–30 15–25	1–3 4–6 7–14	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14
2	Хирургическое вмешательство (малое):				
2.1	до операции	25–40	В день операции	50–80	В день операции
2.2	после операции	15–40	1–5, в зависимости от типа процедуры ⁸	30–80	1–5, в зависимости от типа процедуры ⁸

⁸ С учетом рекомендаций врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога.

Таблица 6

Расчет дозы КФСК⁹ для заместительной терапии при кровотечениях у пациентов с ингибиторной формой гемофилии

№ п/п	Вид кровотечения	Гемофилия А (В)		
		Низкореагирующий	Высокореагирующий	
1	Кровотечения в суставы, иные не угрожающие жизни	КФСК VIII (IX) 20–40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) + гемостатическая доза	КФСК VIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения. АКК в дозе 50–100 МЕ/кг каждые 8–12 часов. В последующем исключить введение КФСК VIII (IX)	
2	Гемостатическое обеспечение экстренных хирургических вмешательств	КФСК VIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения. АКК в дозе 50–100 МЕ/кг каждые 8–12 часов. В последующем исключить введение КФСК VIII (IX)		
3	Кровотечения, угрожающие жизни, для купирования которых необходима длительная терапия (более 3 введений)	КФСК VIII (IX) в дозе 20–40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) + гемостатическая доза	У «высокореагирующих» пациентов с низким титром ингибитора (< 5 БЕ/мл) на момент введения КФСК – однократное введение КФСК VIII (IX)	При высоком исходном титре ингибитора (≥ 5 БЕ/мл): прекратить (и исключить в дальнейшем) применение КФСК VIII (IX); КФСК VIIa в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2–3 часа; возможно однократное введение в сутки в дозе 270 мкг/кг или АКК в дозе 50–100 МЕ/кг каждые 8–12 часов в максимальной суточной дозе 200 МЕ/кг

⁹ Порядок применения ЛС:

при отмене КФСК VIIa и переходе на АКК, интервал времени между их введением должен составлять не менее 3–4 ч;

при отмене АКК и переходе на КФСК VIIa, интервал между их введением у пациентов старше 18 лет должен составлять не менее 48 ч;

у детей допустимо введение через 3–4 часа;

в случае кровотечения, представляющего угрозу для жизни, интервал времени между введениями гемостатических ЛС, принадлежащих к различным группам, может быть сокращен до 4 часов.

Протоколы проведения ИИТ

№ п/п	Протокол	Ингибитор	
		Высокреагирующий	Низкреагирующий
1	Российский протокол	Независимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ: КФС VIII в дозе 100–150 МЕ/кг каждые 12 часов	КФС VIII в дозе 50–100 МЕ/кг ежедневно или каждый второй день
2	Низкодозный (Нидерланды)		КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг через день
3	Промежуточный	КФС VIII в дозе 50–100 МЕ/кг ежедневно	
4	Высокодозный (Боннский протокол)	КФС VIII в дозе 100–150 МЕ/кг 1–2 раза в сутки + АКК в дозе 50 МЕ/кг 2 раза в сутки	
5	Шведский протокол	КФС VIII в дозе до поддержания активности ФСК 40–100 % в плазме на протяжении 2–3 недель; в/в иммуноглобулин; циклофосфамид, преднизолон; гемосорбция (при титре ингибитора > 10 БЕ/мл)	

Таблица 8

Оценка эффективности ИИТ

№ п/п	Эффективность	Критерии
1	Полный успех	Титр ингибитора < 0,6 БЕ/мл (не менее чем при двух последовательных определениях). Нормализация показателя восстановления ($R = 1,4-1,6$ и более) на фоне прироста коагуляционной активности на 70 % и более после введения очередной профилактической дозы на протяжении более чем двух месяцев. Нормализация периода полувыведения (более 7 часов)
2	Частичный успех	Присутствие двух из трех критериев
3	Частичный ответ	Присутствие одного из трех критериев
4	Отсутствие ответа	Не выполняется ни один из критериев на протяжении 12 месяцев и более

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с гемофилией А и гемофилией В»

ПЕРЕЧЕНЬ

методов физиотерапии, возможных для применения при гемофилии (гемартрозах и артропатиях) в санаторно-курортных организациях

1. Чрескожная электронейростимуляция или короткоимпульсная электроанальгезия.
2. УВЧ-терапия в нетепловых и слаботепловых дозировках.
3. Криотерапия (воздушная локальная криотерапия, общая воздушная криотерапия).
4. Ультразвуковая терапия. Ультрафонофорез бишофита и димексида.
5. Внутритканевой электрофорез фактора свертывания крови (поперечная гальванизация области кровоизлияния), электрофорез гидрокортизона (лидазы, ронидазы).
6. Магнитотерапия.
7. Лазеротерапия, лазероманнитотерапия, фототерапия поляризованным светом (например, биоптрон).
8. Грязелечение (пелоидотерапия), в том числе с редрессацией.
9. Гидротерапия.

10. Массаж.
11. Механотерапия.
12. Лечебная физкультура.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.07.2022 № 80

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с болезнью Виллебранда»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему медицинской помощи, оказываемой в стационарных и амбулаторных условиях пациентам (взрослое и детское население) с болезнью Виллебранда (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – D68.0).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и их определения:

болезнь Виллебранда (Виллебранда-Юргенса, далее – БВ) – наследственное заболевание системы свертывания крови (коагулопатия), обусловленное снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (далее – vWF), характеризующееся количественным или качественным нарушением синтеза vWF, проявляющееся клиническими нарушениями как первичного (сосудисто-тромбоцитарного), так и вторичного (плазменного) звена свертывания крови. БВ могут наследовать дети обоих полов;

введение гемостатического лекарственного средства (далее – ЛС) – вид лечения, при котором введение концентрата фактора (факторов) свертывания крови (далее – КФС) VIII или VIII+vWF осуществляют по факту возникновения кровотечения с целью гемостаза;

гемостазиопатия – нарушение свертывания крови, обусловленное врожденным, наследственным или приобретенным дефицитом и (или) поражением тромбоцитов, сосудистой стенки и (или) факторов свертывания крови (далее – ФСК, фактор, F);

заместительная терапия гемостазиопатии – медицинское применение ЛС или компонента крови, содержащих дефицитный ФСК и (или) клетки крови;

иммунный ингибитор – антитела к ФСК, блокирующие функциональную активность ФСК пациента или ФСК в составе КФС;

коагулопатия – нарушение свертывания крови наследственного или приобретенного характера, обусловленное дефицитом фактора (факторов) свертывания крови;

КФС – гемостатическое ЛС, содержащее ФСК или их комплекс, применяемое для остановки или медицинской профилактики кровотечений;

международная единица активности (далее – МЕ) ФСК – единица измерения активности ФСК. За одну МЕ активности ФСК условно принята 100 % активность ФСК, содержащегося в 1 мл нормальной донорской плазмы (пул) (стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1);

одна единица Бетезда (далее – БЕ/мл (англ.: Bethesda Unit или BU/ml) – уровень содержания ингибитора в плазме крови пациента, которое приводит к 50 % снижению активности ФСК;

профилактическое введение гемостатических ЛС – вид лечения, при котором проводят регулярное введение КФСК для поддержания достаточного для предотвращения кровотечения уровня остаточной коагуляционной активности ФСК VIII и (или) vWF в плазме крови пациента;

синдром Виллебранда – приобретенная потеря активности vWF в том случае, если клинические симптомы и результаты лабораторных определений не соответствуют анамнезу заболевания;

специфическая активность (далее – СА) КФСК (чистота) – содержание желаемого ФСК по отношению к другим присутствующим составляющим в ЛС, МЕ/мг общего белка;

фактор Виллебранда – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови, референтное значение vWF от 0,5 до 1,5 МЕ/мл (50–150 %);

целевой уровень ФСК – минимально достаточная активность дефицитного ФСК в крови пациента, обеспечивающая остановку кровотечения.

4. Медицинская помощь пациентам с БВ оказывается в районных (выявляют пациентов с подозрением на БВ по клиническому статусу, определяют показатели коагулограммы), областных (дополнительно выполняют определение активности FVIII, исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами) и республиканских (дополнительно выполняют определение активности и антигена vWF, vWF:FVIIIb, определение активности ингибиторов к ФСК VIII и vWF и, при возможности, – анализ мультимеров vWF в плазме крови пациентов), в том числе, для проведения врачебной консультации (консилиума), организациях здравоохранения (далее – ОЗ).

Выполнение хирургических вмешательств осуществляется после предварительной консультации врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога. Выполнение сложных и высокотехнологичных хирургических вмешательств осуществляется в областных и (или) республиканских ОЗ.

5. Передача пациента, достигшего 18-летнего возраста, в ОЗ, оказывающую медицинскую помощь гражданам в возрасте старше 18 лет, осуществляется оформлением и передачей этапного эпикриза в соответствии с алгоритмом (приложение 1).

Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями представлен в приложении 2.

6. Пациенты с установленным диагнозом БВ:

подлежат диспансеризации в порядке, установленном Министерством здравоохранения;

направляются на медицинскую реабилитацию в соответствии с порядком, утвержденным Министерством здравоохранения;

обязаны соблюдать образ жизни и режим физической активности, соответствующий обеспечению медицинской профилактики риска травматизации (приложение 3);

несут персональную ответственность за сохранение собственного здоровья и использование ЛС, полученных для лечения в амбулаторных условиях, соблюдение режима лечения, выполнения рекомендаций врача-специалиста.

7. Выписку рецепта врача на КФСК или иной гемостатический лекарственный препарат для лечения в амбулаторных условиях осуществляет врач-специалист по месту медицинского наблюдения пациента или в ОЗ по месту проживания (пребывания) пациента на основании консультативного заключения (срок действия консультативного заключения 6 месяцев, для детей при профилактическом лечении – 1 год).

8. Обеспечение пациентов КФСК осуществляется:

в ОЗ по месту жительства (пребывания) пациента – для оказания медицинской помощи в условиях стационара, отделения дневного пребывания;

в ОЗ скорой (неотложной) медицинской помощи (может быть предусмотрен резерв криопреципитата в объеме и структуре, соответствующем потребности региона) – для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи врачебными бригадами скорой медицинской помощи (далее – СМП);

в аптеках системы РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» (регионального уровня или по месту медицинского наблюдения) – для лечения в амбулаторных условиях (в объеме, предусмотренном решением врачебного консилиума).

9. КФСК для домашнего лечения может выдаваться на руки:

пациенту, достигшему 18-летнего возраста;
законному представителю пациента.

10. Пациенту с врожденными (приобретенными) нарушениями свертывания крови (законному представителю пациента) вручается памятка о необходимости соблюдения охранительного режима для пациентов с врожденными (приобретенными) нарушениями свертывания крови согласно приложению 3.

11. Введение гемостатического ЛС осуществляется:

в ОЗ – медицинским работником по назначению врача-специалиста;

в амбулаторных условиях самостоятельно или медицинскими работниками врачебных бригад СМП;

в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) ЛС, в индивидуальной дозировке, соответствующей клинической ситуации, с учетом настоящего клинического протокола.

12. Введение компонента крови гемостатического действия осуществляется:

в ОЗ медицинским работником и врачом-специалистом, допущенными к оказанию трансфузиологической медицинской помощи в установленном порядке;

в амбулаторных условиях медицинскими работниками врачебных бригад СМП, допущенными к оказанию трансфузиологической медицинской помощи в установленном порядке;

в соответствии с инструкцией по медицинскому применению крови, ее компонентов по клинико-лабораторным показаниям, с учетом настоящего клинического протокола.

13. Факт введения гемостатического ЛС, компонентов крови гемостатического действия регистрируется:

при самостоятельном введении гемостатических ЛС – самим пациентом (законным представителем пациента) в дневнике пациента (или ином документе, устройстве, информационно-аналитической системе);

при введении медицинским работником бригады СМП – по установленным формам учетной медицинской документации по трансфузиологии, в карте вызова бригады СМП;

при введении в ОЗ – в медицинской карте стационарного больного (в медицинской карте амбулаторного больного), по установленным формам учетной медицинской документации по трансфузиологии, в выписном (переводном) эпикризе.

14. Консультативное заключение оформляется при обращении пациента с БВ к врачу-специалисту амбулаторно. В консультативном заключении врач-специалист регистрирует в том числе, диагноз, факт (или отсутствие) кровотечения, наименование и дозу введенного гемостатического ЛС (компонентов крови гемостатического действия). Врач-гематолог и (или) врач-трансфузиолог в консультативном заключении регистрирует, в том числе, количество кровотечений и число дней введения гемостатического ЛС (компонента крови гемостатического действия) за прошедший календарный год (период).

ГЛАВА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА БВ

15. Заподозрить БВ можно при наличии следующих признаков:

БВ в семейном анамнезе;

развитие геморрагического синдрома при приеме таких ЛС, как ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства, клопидогрел, варфарин или гепарин;

носовые кровотечения рецидивирующие, длящиеся более 10 минут, несмотря на физическую компрессию, или требующие медицинского вмешательства;

обильные маточные кровотечения (более 7 прокладок на пике кровотечения, при отсутствии иных установленных причин), которые длятся более 7–10 дней, в том числе, послеродовые кровотечения, апоплексия яичников, рецидивирующие меноррагии). Особого внимания требуют девочки-подростки с кровотечениями из наружных половых путей в период становления менструального цикла;

спонтанные кожные геморрагии различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей;

посттравматические гематомы мягких тканей, не характерные для объема травмы; кровотечения после минимальных травм, которые длятся более 15 минут и (или) отсроченно возникают в течение 7 дней после травмы;

кровотечения после удаления зубов или хирургических вмешательств, в том числе, отсроченного характера в течение первых 7–10 дней;

наличие крови в кале без видимой причины, желудочно-кишечные кровотечения, не объяснимые язвами или портальной гипертензией;

кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л или требующее трансфузии эритроцитов;

признаки мезенхимальной дисплазии и ангиодисплазии;

наличие забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;

гемартрозы и обширные гематомы мягких тканей возникают очень редко по сравнению с носовыми кровотечениями.

16. Диагноз БВ устанавливают на основании комплексного обследования, включающего анамнез заболевания, получение генеалогических данных, оценку клинических проявлений и результатов исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев системы свертывания крови.

Критерии установления диагноза БВ:

анамнез заболевания – не менее двух геморрагических эпизодов, требующих лечения, или трех геморрагических эпизодов одной и той же локализации;

отягощенная наследственность – повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства;

лабораторные данные (активность $vWF < 30 \%$ (0,3 МЕ/мл) (приложение 4, таблица 1).

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

17. Генетическое исследование выполняют для дифференциальной диагностики БВ, определения типа БВ и риска наследования.

Медицинские показания для проведения генетического исследования:

нарушение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена свертывания крови со снижением содержания (активности) vWF ;

приобретенный синдром Виллебранда;

обнаружение больших делеций у пациентов с БВ типа 3, которые определяют высокий риск развития нейтрализующих антител и анафилактические реакции при лечении лекарственными препаратами, содержащими vWF .

Медицинский осмотр с целью выявления и (или) дифференциальной диагностики БВ проводят:

по факту первичного обращения (подозрения);

вне приема ЛС, влияющих на свертывание крови;

исключив психоэмоциональное возбуждение и двигательное беспокойство пациента;

спустя не менее 2–3 недель после перенесенного воспалительного заболевания вирусной или бактериальной этиологии;

для женщин (девочек-подростков) с обильными месячными медицинское наблюдение выполняют на 2–3 и 15–21 дни менструального цикла;

для всех пациентов обязательно определение группы крови по системе АВ0.

18. Особенности диагностики БВ в детском возрасте:

дородовую диагностику БВ обычно не проводят, поскольку риск развития кровотечений у новорожденных с БВ в большинстве случаев невелик;

у новорожденных сразу же после рождения можно диагностировать тяжелую форму БВ (тип 3) по образцу пуповинной крови, однако более легкие формы БВ диагностировать у новорожденного практически невозможно, поскольку после рождения концентрация vWF значительно повышается. Кажущийся нормальный результат теста может маскировать легкую форму БВ. Поэтому диагностику БВ новорожденных следует отложить на несколько месяцев, при отсутствии геморрагического синдрома желательно до достижения возраста 1 года.

19. Снижение содержания (активности) vWF в диапазоне от 30–50 % (0,3–0,5 МЕ/мл) классифицируют как нарушение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена

свертывания крови со снижением содержания (активности) vWF. При отсутствии клиники геморрагического синдрома, активность vWF может быть снижена до 35 % у пациентов детского возраста и подростков с группой крови 0 (I) и до 48 % у взрослых и 40 % у пациентов детского возраста и подростков с группой крови не 0 (I). При этом, группа крови на постановку диагноза не влияет.

20. Снижение содержания vWF в диапазоне от 30–50 % (0,3–0,5 МЕ/мл) у пациентов, не имеющих иных врожденных или приобретенных нарушений свертывания крови, с выраженным геморрагическим синдромом, классифицируют как БВ тип 1.

21. Классификация БВ представлена в таблице 2 (приложение 4).

22. Основное проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного и (или) смешанного типов спонтанного или посттравматического характера.

Тяжесть геморрагического синдрома оценивается в соответствии со шкалой (приложение 4, таблица 3).

При БВ 1 и 2 типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости: экхимозы, кровотечения из слизистых (десневые, носовые, луночковые), меноррагии, кровотечения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных диагностических процедур.

При типах БВ, характеризующихся выраженным снижением активности ФСК VIII (2A, 2N, 3), часто наблюдают смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома.

БВ 3 типа по своим проявлениям схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, ФСК VIII. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы.

Жизнеугрожающие кровотечения более характерны для БВ 3 типа. К ним относятся:

- кровотечения и (или) кровоизлияния в центральную нервную систему;
- кровотечения и (или) кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт;
- кровотечения и (или) кровоизлияния в шею и (или) горло;
- забрюшинная гематома.

Несмотря на идентичность клинических проявлений, у пациентов с БВ симптоматика менее выражена, чем у пациентов с гемофилией, и всегда сочетается с кровотечениями по микроциркуляторному типу.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ БВ

23. Цель лечения пациентов с БВ – повышение концентрации или замещение функционально неполноценных ФСК путем своевременной адекватной заместительной терапии соответствующими ЛС и (или) компонентами крови гемостатического действия.

Не все пациенты с БВ нуждаются в назначении заместительной терапии.

Медицинскими показаниями для начала лечения при наличии верифицированного диагноза БВ являются следующие показатели:

возникновение умеренных и (или) тяжелых, спонтанных и (или) посттравматических кровотечений;

хирургическое вмешательство;

рецидивирующие кровотечения любой степени тяжести, снижающие качество жизни.

24. Для оказания медицинской помощи применяют КФС VIII, КФС FVIII и vWF в комбинации, и (или) компоненты крови гемостатического действия в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом вкладышем) ЛС, крови, ее компонентов.

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

Количество КФС, предназначенного для введения пациенту с БВ, необходимо рассчитывать по активности vWF или по активности фактора, содержащегося в большей концентрации во флаконе с данным ЛС (FVIII:C или vWF:RCo). Избыточная активность

FVIII по сравнению с активностью vWF в крови пациентов с БВ может повышать риск развития тромбоза. Преимущество выбора имеют ЛС с соотношением vWF:RCo/FVIII:C не менее 1:1, максимально приближенным к физиологичному.

Формула расчета разовой дозы ЛС, содержащего vWF, для остановки или предупреждения кровотечения у пациентов с БВ:

$$X = M \times (L - P) \times 0,5,$$

где X – доза ЛС для однократного введения (МЕ);

M – масса тела пациента (кг);

L – желаемый уровень активности vWF в плазме пациента (в процентах);

P – исходный уровень активности vWF у пациента до введения ЛС (в процентах);

0,5 – поправочный коэффициент.

При этом, необходимо учитывать, что 1 МЕ vWF, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание vWF в плазме пациента на 1,5–2 %.

Для пациентов до 6 лет используют поправочный коэффициент 0,75.

Подбор дозы и кратности введения КФСК осуществляют в больничной организации, оказывающей специализированную (гематологическую) медицинскую помощь, по решению врачебного консилиума, с оформлением консультативного заключения, содержащего рекомендации по дозировке, кратности введения ЛС, объеме обеспечения на квартал.

25. Перед началом введения КФСК:

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

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

26. Порядок применения КФСК, содержащего vWF:

26.1. перед первым введением выполняют:

коагулограмму, уровень фибриногена, регистрируют исходную FVIII:C, содержание vWF:Ag и его активность vWF:RCo;

общий анализ крови;

биохимический анализ крови (включая АСТ и АЛТ);

26.2. после введения КФСК оценивают его переносимость путем измерения частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания, изменения самочувствия до и после выполнения инъекции;

26.3. необходим лабораторный контроль уровня и активности ФСК VIII и vWF в крови пациента с целью медицинской профилактики тромбоза и тромбозмболических осложнений. Не рекомендуется превышение указанных значений более 150 %.

ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БВ

27. В зависимости от цели, выделяют следующие направления лечения БВ:

медицинская профилактика кровотечений – парентеральное введение КФСК или иного гемостатического ЛС для предупреждения возникновения кровотечения;

лечение по требованию – парентеральное введение КФСК по факту возникновения кровотечения с целью его остановки.

28. Профилактический режим лечения пациентов с БВ включает самостоятельное введение гемостатического ЛС (КФСК) пациентом (законным представителем) на дому при условии обязательного обучения и медицинского наблюдения в ОЗ. Решение о применении КФСК принимает пациент (законный представитель пациента) в соответствии с рекомендациями врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога.

29. Профилактическое введение КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, осуществляют пациентам с тяжелым течением БВ:

пациентам с БВ тип 3;

пациентам с качественными дефектами vWF (БВ тип 2N, особенно в тех случаях, когда FVIII:C составляет менее 10 %);

пациентам с тяжелым течением БВ тип 1, у которых количество vWF и активность FVIII:C снижены;

пациентам с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы и формированием артропатии.

30. Виды профилактического лечения:

30.1. первичная медицинская профилактика – регулярно продолжающееся лечение, которое начинают у детей в возрасте 1–2 лет, ранее не имевших кровоизлияний в суставы или после первого внутрисуставного кровоизлияния. Первичная медицинская профилактика позволяет предупредить кровотечения (внутрисуставные, мышечные и другие) различной локализации;

30.2. вторичная медицинская профилактика – регулярно продолжающееся лечение у детей в возрасте от 2 лет при тяжелом течении БВ для поддержания уровня «дефицитного» ФСК VIII в плазме крови не менее 3 % (0,03 МЕ/мл). Медицинские показания к проведению вторичной медицинской профилактики:

наличие спонтанных кровотечений более 2 раз в месяц и (или) наличие хронической анемии средней и тяжелой степени;

ухудшение качества жизни пациента вследствие тяжелых повторяющихся кровотечений;

поражение суставов в виде прогрессирующей артропатии с мышечной атрофией и ограничением объема движений в пораженных суставах;

необходимость выполнения инвазивной процедуры, включая люмбальную или костномозговую пункцию, плановое или экстренное хирургическое вмешательство, в том числе, ранний послеоперационный период;

пациентам с кровотечениями, опасными для жизни, связанными с нарушением функции тромбоцитов;

пациентам с БВ в период медицинской реабилитации после хирургического вмешательства, медицинской реабилитации по поводу артропатии или после перенесенной травмы с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

31. Длительность проведения профилактического лечения определяется клинической картиной и ситуацией.

32. Профилактическое введение КФС, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, не назначают в случае:

отказа пациента (законного представителя) от медицинской профилактики, а также при нарушении режима медицинской профилактики пациентом;

появления в период профилактического введения КФС ингибитора к ФСК VIII или к vWF в количестве $> 0,6$ БЕ/мл;

возникновения тяжелой аллергической реакции на введение КФС;

возникновения травмы или необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства, медицинским показаниям к которому возникли после начала профилактического введения КФС (режим медицинской профилактики может быть прерван для проведения гемостатической терапии; режим медицинской профилактики может быть возобновлен после выполнения операции, а имевшие место дни введения подлежат учету в общем количестве дней введения КФС).

33. При профилактическом введении КФС выбор ЛС, подбор дозы и определение кратности введения КФС осуществляют с учетом индивидуального ответа организма пациента. Регистрацию ответа на введение КФС, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, осуществляют в ОЗ, оказывающих специализированную гематологическую медицинскую помощь. Введение КФС для медицинской профилактики кровотечений пациентам в возрасте до 18 лет с БВ осуществляют медицинские работники ОЗ в стационарных условиях или амбулаторно.

Перед началом профилактического введения КФС оценивают выраженность периферических вен у пациента и возможность внутривенного введения ЛС, а также выполняют вакцинацию против гепатита В, которую осуществляют путем подкожной инъекции вакцины и дополнительного введения КФС.

34. У пациентов в возрасте до 18 лет однократно внутривенно вводят стартовую дозу КФС, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF в количестве 50 МЕ/кг (расчет

осуществляют по содержанию vWF в данном ЛС). Регистрируют коагулогический ответ на введение через 15 минут по изменению FVIII:C, vWF:Ag, vWF:RCo. Убыль коагуляционной активности через 1 час, 2 часа, 6 часов, 12 часов и 24 часа (36 часов при необходимости) после введения стартовой дозы отражает динамику инактивации и выведения из кровотока ФСК VIII, vWF:Ag.

35. В зависимости от цели медицинской профилактики и полученных данных определяют интервал времени между повторными инъекциями и принимают решение о возможности использования КФСК, содержащего vWF, для дальнейшего профилактического введения.

В течение первых 100 дней профилактического введения КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, плановое или экстренное хирургическое вмешательство, внутримышечное введение ЛС может быть выполнено при наличии соответствующих медицинских показаний.

Контроль за свертыванием крови на протяжении первых 50 дней профилактического введения КФСК осуществляют на 10, 20, 30, 40, 50 дни профилактического введения, а в дальнейшем каждые 6 месяцев. Регистрируют FVIII:C, vWF:Ag и vWF:RCo перед очередным введением ЛС и через 15 минут после инъекции. Несоответствие реального ответа ожидаемому эффекту указывает на необходимость исключения ингибиторной формы заболевания. Подтверждает возникновение ингибиторов отсутствие клинического эффекта от профилактического введения ЛС.

После 50 дней профилактического введения КФСК пациенту разрешено выполнение плановых хирургических вмешательств, профилактических прививок, в том числе, путем внутримышечных инъекций, которые осуществляют в день введения очередной профилактической дозы КФСК (30–50 МЕ/кг).

36. Расчет дозы КФСК и режим профилактического лечения у взрослых пациентов приведен в таблице 4 (приложение 4).

ГЛАВА 5

ЛЕЧЕНИЕ ПО ТРЕБОВАНИЮ ПРИ БВ

37. Расчет дозы КФСК и продолжительность лечения по требованию определяется исходя из вида кровотечения, базовой активности дефицитных факторов vWF и ФСК VIII и цели лечения (приложение 4, таблица 5).

Обильные и продолжительные кровотечения из полости носа, рта, внутренних органов, желудочно-кишечные кровотечения, необходимость выполнения хирургических вмешательств, кровоизлияния в головной и спинной мозг являются медицинским показанием для госпитализации пациента в профильный стационар.

Во время длительной заместительной гемостатической терапии активность ФСК VIII у пациента на фоне лечения не должна превышать 150 % в связи с риском тромбоэмболических осложнений. У пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений при достижении нормального уровня коагуляционной активности крови на фоне гемостатической терапии начинают медицинскую профилактику венозной тромбоэмболии в соответствии с утвержденным клиническим протоколом.

38. Хирургическое вмешательство и (или) проведение инвазивной процедуры (в том числе, диагностической) при БВ рекомендовано проводить на фоне заместительной терапии КФСК с целью достижения уровня FVIII:C > 50 %. Ориентировочные дозы и режимы введения лекарственных препаратов представлены в таблице 6 (приложение 4).

39. В исключительных случаях с целью остановки угрожающего жизни кровотечения при отсутствии специфических КФСК может быть рекомендовано применение свежезамороженной плазмы из расчета 10–25 мл/кг массы тела и (или) криопреципитата в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

40. При лечении БВ по требованию применяют и другие ЛС гемостатического действия:

40.1. десмопрессин рекомендуется применять у пациентов с легкой формой клинического течения БВ 1 типа (следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, патологию коронарных сосудов, бронхиальную астму, тиреотоксикоз, хронический нефрит):

1) абсолютные медицинские противопоказания к назначению десмопрессина:
прогрессирующий атеросклероз;
сердечная недостаточность;
эпилепсия;
беременность;

2) порядок применения десмопрессина:

ввести пробную дозу лекарственного препарата при отсутствии кровотечения в терапевтической дозе с последующим определением FVIII:C через 30 минут после внутривенного введения или через 60 минут после подкожного введения. Критерием эффективности является увеличение прокагулянтной активности FVIII и vWF:RCo > 50 %. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение концентрации vWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать десмопрессин;

для интраназального применения у взрослых разовая доза 0,3 мкг/кг. У детей в возрасте до 2 лет десмопрессин не рекомендован;

для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения суточная доза для взрослых составляет 1–4 мкг/сутки, для детей – от 0,4 до 2,0 мкг/сутки. У пациентов в возрасте до 18 лет допустимо парентеральное введение десмопрессина 1 раз в сутки в дозе 0,3 мкг/кг массы тела в 50 мл раствора натрия хлорида 0,9 % в течение 20–30 минут 1 раз в сутки не более 3 дней;

инъекции можно повторять через 12–24 часа, однако после 3–4 введения лечебный эффект снижается. Повторное введение десмопрессина в течение 48 часов вызывает истощение запасов vWF и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение), отсутствию адекватного ответа при последующем назначении этого лекарственного препарата;

при необходимости длительного лечения рекомендован переход на использование КФСК VIII, содержащих vWF;

повторное лечение десмопрессином проводится через 7–10 дней, однако, большинство пациентов, которые получают лечение повторно, становятся менее чувствительными к нему;

в результате антидиуретической активности могут возникать проблемы с задержкой воды и гипонатриемия. При повторном введении более 2 доз следует измерить осмоляльность плазмы или концентрацию натрия. Его следует осторожно использовать для пациентов с тромбозом в анамнезе и с риском сердечно-сосудистого заболевания;

40.2. ингибиторы фибринолиза применяют при БВ в виде монотерапии или в сочетании с КФСК, содержащими vWF, для купирования кровотечений из слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий, перед и после хирургических вмешательств. Рекомендуемая стандартная доза транексамовой кислоты при пероральном приеме составляет 15–25 мг/кг, в среднем – 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки до 5 суток; при внутривенной инфузии – 10 мг/кг за 30 минут до операции, затем возможно назначение через каждые 6–8 часов с учетом клинической картины в течение одной послеоперационной недели;

аминокапроновую кислоту назначают взрослым внутривенно капельно в первый час в дозе 80–100 мл (4,0–5,0 г), затем при необходимости вводят по 20 мл (1,0 г) каждый час до остановки кровотечения. При рецидиве кровотечения инфузии 50 мг/кг аминокапроновой кислоты повторяют через 4 часа. Для полоскания полости рта используется раствор аминокапроновой кислоты 5 %. Детям до 18 лет аминокапроновую кислоту применяют внутривенно капельно в дозе 25 мг/кг 3 раза в сутки;

40.3. гормональные лекарственные препараты: при умеренно выраженных меноррагиях возможно назначение заместительной гормональной терапии: оральные контрацептивов по стандартным схемам, применяемым в гинекологии, содержащим эстроген и прогестерон, в форме влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. Эстрогены повышают FVIII:C и vWF:RCo в плазме, за исключением пациентов с БВ 3 типа. Заместительную гормональную терапию назначают после исключения тромбофилии.

41. При лечении беременных женщин с БВ важно знать тип БВ, FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови пациентки. В первых двух триместрах беременности концентрация vWF

повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей. При легких и среднетяжелых клинических формах течения БВ (тип 1 и 2) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к третьему триместру беременности, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии. При тяжелых клинических формах течения БВ (тип 3) при необходимости гемостатической терапии следует использовать концентраты FVIII.

Женщины с БВ, у которых активность vWF во время беременности не повышается до нормального значения, должны наблюдаться и, при необходимости, получать заместительную терапию КФС, содержащим vWF. Доза концентрата определяется в зависимости от уровня фактора VIII у пациентки, определенного в 28–30 недель беременности.

Нейроаксиальная анестезия и кесарево сечение безопасны при БВ 1 типа, когда vWF: RCo > 50 % и FVIII ≥ 100 %; вагинальные роды – при БВ 1 типа, когда vWF: RCo > 50 % и FVIII ≥ 80 %.

Выбор сроков и метода родоразрешения проводится по стандартным акушерским показаниям. При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное) рекомендовано выбрать наиболее атравматичный способ (следует избегать инвазивных процедур, ротационных щипцов и вакуум-экстракции в отношении плодов, у которых подозревается БВ). Рекомендуются проведение операции кесарева сечения. Нейроаксиальная анестезия не рекомендована при родоразрешении женщин с БВ 3 типа.

Снижение уровней vWF и FVIII начинается сразу же после родов, возвращаясь к значениям до беременности в течение нескольких недель. У женщин с БВ повышен риск первичного и вторичного послеродового кровотечения. Риск более высок у женщин с БВ 2 типа по сравнению с женщинами с БВ 1 типа.

У всех женщин с БВ целесообразно в послеродовом периоде в течение 2–3 недель проводить лабораторный контроль с определением активности vWF и FVIII и поддержанием vWF: RCo > 50 % и FVIII ≥ 50 %.

Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и не ранее десятых суток после оперативного родоразрешения.

ГЛАВА 6

ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА БВ

42. Антитела к vWF зарегистрированы как редкое осложнение трансфузионной терапии у 3–10 % пациентов с БВ 3 типа. У детей с доказанным лабораторно присутствием ингибиторов к vWF часто в анамнезе регистрируются аллергические реакции на трансфузию ЛС, содержащих vWF.

43. Выбор и расчет дозы ЛС при ингибиторной форме БВ:

43.1. при титре ингибитора к vWF < 5 БЕ/мл используют ЛС, содержащие FVIII и vWF в комбинации;

суммарная доза КФС, содержащего FVIII, включает гемостатическую дозу, рассчитанную по формуле, приведенной в части третьей пункта 24, и нейтрализующую дозу, которая составляет 40 МЕ/кг массы тела на одну единицу ингибитора;

43.2. ЛС эптаког-альфа (рекомбинантный активированный фактор rVIIa) применяют независимо от титра ингибитора к vWF при отсутствии лабораторного и клинического эффекта от трансфузии ЛС, содержащих FVIII, для предупреждения или остановки возникшего кровотечения. Эптаког-альфа вводят однократно болюсно из расчета 90 мкг/кг массы тела для остановки кровотечения, после чего продолжают длительную внутривенную инфузию лекарственного препарата со скоростью до 20 мкг/кг в час на протяжении 4–5 часов либо в дозе 90 мкг/кг массы тела каждые 3 часа до получения четких признаков клинического улучшения;

при меноррагиях эптаког-альфа вводят в дозе 50–75 мкг/кг массы тела, начиная с третьего дня кровотечения до полной его остановки;

при экстракции зубов и малоинвазивных хирургических вмешательствах эптаког-альфа вводят непосредственно перед операцией и сразу после возникшего луночкового

кровотечения в дозе 90 мкг/кг с интервалом в 2 часа (не менее 4 введений) до получения четких признаков отсутствия кровотечения;

при травме головы, позвоночника, кровоизлиянии в головной или спинной мозг, желудочно-кишечном кровотечении и других кровоизлияниях, угрожающих жизни пациента, при подозрении на забрюшинную гематому эптаког-альфа вводят в дозе 120 мкг/кг массы тела каждые 2 часа до полной остановки кровотечения.

Одновременное назначение КФСК VIII и эптаког-альфа (активированного) недопустимо. При назначении эптаког-альфа после введения КФСК VIII интервал между введениями у детей должен составлять не менее 3 часов при условии подтвержденного лабораторно отсутствия восстановления коагуляционной активности.

ГЛАВА 7

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ БВ

44. Целями медицинского наблюдения являются улучшение качества жизни пациентов с БВ, предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствие спонтанных кровоизлияний.

Медицинское наблюдение осуществляется по месту жительства пациента с медицинским осмотром врачом-гематологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-стоматологом, врачом-стоматологом-детским не менее 2 раз в год; остальными врачами-специалистами – по медицинским показаниям.

Медицинское наблюдение за пациентами с БВ включает:

динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии (появление ингибиторов к факторам свертывания крови, индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, вирусная контаминация);

оценку изменений психологического или социального статуса пациента;

оценку состояния периферической венозной системы;

лечение осложнений БВ (коррекция дефицита железа, ингибиторов);

выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, органов мочевыделительной и половой систем, патологии сердечно-сосудистой системы, других.

45. Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата, как правило с БВ 3 типа, рекомендовано проведение функциональной медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения в санаториях ортопедического профиля в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

План медико-реабилитационных мероприятий разрабатывается совместно врачом-реабилитологом, врачом-трансфузиологом, врачом-гематологом, врачом-физиотерапевтом, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

У пациентов с БВ целесообразно проведение школ психологической адаптации для пациентов с гемофилией.

Приложение 1

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с болезнью Виллебранда»

Алгоритм направления пациента с гемостазиопатией под медицинское наблюдение в организацию здравоохранения, оказывающую медицинскую помощь пациентам в возрасте старше 18 лет

1. За 12 месяцев до достижения пациентом 18 лет в день предполагаемого очередного введения профилактической дозы КФСК в ОЗ где находится на диспансерном учете пациент, проводят фармакокинетическое исследование (далее – ФКИ).

2. На основании проведенного ФКИ рассчитывают дозу и режим введения КФСК с учетом остаточной коагуляционной активности ФСК – не менее 2,1 %.

3. Расчетное количество КФСК округляют в большую сторону с учетом его содержания во флаконе КФСК.

4. Врач-гематолог или врач-специалист, осуществляющий медицинское наблюдение по месту проживания (пребывания), за 12 месяцев до достижения пациентом 18 лет оформляет этапный эпикриз, включающий выписку из медицинской карты амбулаторного больного и копию врачебного консилиума врачей-специалистов (в составе врача-гематолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-трансфузиолога).

5. Выписка из медицинской карты амбулаторного больного должна включать:
данные анамнеза;

подтвержденные данные о количестве геморрагических эпизодов (кровотечений) и их описание в течение последних 12 месяцев;

образ жизни (работы, учебы) и режим физической активности пациента;

данные клинико-лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ), базовая активность дефицитного ФСК, титр ингибиторов, результаты последнего ФКИ, определение маркеров вирусного гепатита В и гепатита С, общий анализ мочи);

данные функциональных методов исследования (ЭКГ, рентгенографические, другие по медицинским показаниям);

ортопедический статус, консультативное заключение врача-травматолога-ортопеда;

диагноз, степень тяжести гемофилии;

обоснованное описание проводимого лечения (наименование КФСК, компонентов крови гемостатического действия, дозировки и кратность введения).

6. Решение врачебного консилиума должно включать обоснование и схему лечения с применением КФСК после достижения пациентом 18 лет.

7. Выписка из медицинской карты амбулаторного больного за 12 месяцев до достижения им 18 лет передается в ОЗ, оказывающую медицинскую помощь взрослому населению, по месту регистрации (проживания) пациента для планирования объема медицинской помощи и годовой потребности в КФСК.

Приложение 2

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с болезнью Виллебранда»

Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями

1. Планирование проведения хирургического вмешательства (эндопротезирования) пациента с гемостазиопатиями (в том числе, с БВ с обеспечением гемостатическими ЛС (КФСК, иными, на весь период лечения и медицинской реабилитации) проводится в I–III квартале текущего года – на предстоящий год.

2. Экстренная травматологическая медицинская помощь пациентам с коагулопатиями г. Минска оказывается в условиях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (далее – ГУ «РНПЦ ТиО»), в областях – в ОЗ, имеющей в своем составе отделение гематологии, или иных при условии врачебной консультации врача-гематолога, врача-трансфузиолога.

3. С целью определения медицинских показаний, медицинской профилактики кровотечения и планирования оказания плановой ортопедо-травматологической медицинской помощи, в том числе, для эндопротезирования сустава, и обеспечения КФСК проводится врачебная консультация (врачебный консилиум), в том числе, с использованием Республиканской системы телемедицинского консультирования с участием врача-травматолога-ортопеда и врачей-специалистов областного кабинета

патологии гемостаза (Республиканского Центра патологии гемостаза) – в соответствии с уровнем оказания медицинской помощи.

4. Приказом руководителя главного управления по здравоохранению областного исполнительного комитета, Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета и директора ГУ «РНПЦ ТиО»:

4.1. назначается врач-травматолог-ортопед, ответственный за организацию работы с пациентами с гемостазиопатиями (БВ);

4.2. организуется обеспечение доступа в республиканский регистр гемостазиопатий врачу-травматологу-ортопеду, ответственному за работу с пациентами с гемостазиопатиями (БВ);

4.3. определяются обязанности врача-травматолога-ортопеда, ответственного за работу с пациентами с гемостазиопатиями (БВ):

- оценка ортопедического статуса пациента;
- внесение данных ортопедического статуса и планируемого лечения в республиканский регистр гемостазиопатий;
- определение медицинских показаний к ортопедической коррекции;
- оформление консультативного заключения с рекомендациями;
- направление и согласование проведения хирургического вмешательства на республиканском уровне, медицинское наблюдение в послеоперационном периоде, согласно данным рекомендациям (для врача-травматолога-ортопеда регионального уровня);

постановка на учет, планирование проведения хирургического вмешательства в ГУ «РНПЦ ТиО», подача информации главному внештатному специалисту региона по гематологии, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения по гемостазиопатиям, вызов пациента для проведения хирургического вмешательства, медицинское наблюдение в послеоперационном периоде согласно данным при выписке рекомендациям (для врача-травматолога-ортопеда республиканского уровня);

после выполнения хирургического вмешательства пациент подлежит диспансеризации в амбулаторно-поликлинической организации по месту жительства.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с болезнью Виллебранда»

Памятка

о необходимости соблюдения охранительного режима для пациентов с врожденными (приобретенными) нарушениями свертывания крови

Врожденные и приобретенные нарушения свертывания крови, связанные с дефицитом одного из факторов свертывания крови, представляют серьезную опасность возникновения кровотечений. Кровоизлияние в вещество головного и (или) спинного мозга, кровоизлияния в мягкие ткани шеи, носовые кровотечения и кровотечения со слизистой рта, кровоизлияния в грудную и брюшную полости, почечное кровотечение, кровоизлияния в области суставов могут возникать самопроизвольно или после минимальной травмы в зависимости от степени тяжести нарушения свертывания. Любое кровотечение представляет угрозу для жизни. Поэтому для предупреждения кровотечений пациенты с врожденными или приобретенными нарушениями свертывания крови должны соблюдать охранительный режим, избегать ситуаций, связанных с повышенной травматизацией. Пациентам запрещены игры (футбол, хоккей, баскетбол, бокс, борьба, катание на велосипеде, катание на санках с гор, катание с использованием других подручных средств, другие) и занятия спортом (контактные единоборства, атлетическая гимнастика, спортивная гимнастика, другие), связанные с повышенным риском получения травм и возникновения кровотечений.

Таблица 1

Лабораторные изменения, ассоциированные с БВ

№ п/п	Показатель	Тип 1	Тип 3	Тип 2А	Тип 2В	Тип 2М	Тип 2N
1	vWF:Ag	↓ или ↓↓	< 3 %	↓	↓	↓	Н или ↓
2	vWF:RCo	↓ или ↓↓	< 3 %	↓↓ или ↓↓↓	↓↓	↓↓	Н или ↓
3	FVIII:C	Н или ↓	< 10 %	Н или ↓↓	Н или ↓	Н или ↓	↓↓ или ↓↓↓
4	vWF:RCo/ vWF:Ag	> 0,6	–	< 0,6	< 0,6	< 0,6	> 0,6
5	RIPA	Н или ↓	–	↓	Н или ↑	↓	Н
6	Тромбоциты	Н	Н	Н	Н или ↓	Н	Н

Примечания:

Н – норма, ↓ – снижено, ↑ – повышено;
vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда;
vWF:RCo – ристоцетин-кофакторная активность;
FVIII:C – прокоагулянтная активность фактора VIII;
vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда;
RIPA – агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином;
FVIII – фактор VIII;
vWF:CB – коллагенсвязывающая активность v;
WF:FVIIIb – способность фактора Виллебранда связывать FVIII.

Таблица 2

Классификация и характеристика БВ

№ п/п	Тип БВ	Частота встречаемости (в процентах)	Обусловленность	Характеристика
1	Тип 1	75–80	Количественное снижение vWF при сохраненной функции каждой молекулы	Частичный дефицит vWF, уровень FVIII нормальный или сниженный пропорционально степени снижения vWF
2	Тип 2	5–15	Качественные изменения vWF, связанные с нарушением формирования его молекулы	Качественные дефекты vWF
3	2А		Дефект секреции высокомолекулярных мультимеров и повышение протеолиза vWF	Снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF вследствие повышенной чувствительности к протеазе ADAMTS13
4	2В		Повышенное сродство плазменного vWF к рецептору к vWF на мембране тромбоцита (гликопротеину Ib)	Повышение аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов, избыточное связывание vWF с тромбоцитами
5	2М		Нарушение связи плазменного vWF с рецептором к vWF на мембране тромбоцита (гликопротеином Ib)	Снижение ристоцетин-кофакторной активности vWF при нормальном содержании антигена vWF, нормальная мультимерная структура vWF
6	2N		Нарушение связи фактора VIII с vWF	Снижение аффинности к FVIII нормальное содержание vWF
7	Тип 3	< 5	Значительный дефицит vWF (< 3 %)	Наиболее тяжелая форма – практически полное отсутствие vWF в плазме (< 3 %), тромбоцитах и сосудистой стенке низкая активность FVIII (< 10 %)

Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома

№ п/п	Клинические проявления	Баллы ¹					
		-1	0	1	2	3	4
1	Носовые кровотечения		Не было или < 5 эпизодов в год	> 5 эпизодов в год или длительностью > 10 минут	Врачебная консультация	Тампонада, или прижигание, или использование ингибиторов фибринолиза ²	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
2	Синяки		Не было или < 1 см	> 1 см и спонтанные	Врачебная консультация		
3	Кровотечения из небольших ран		Не было или < 5 эпизодов в год	> 5 эпизодов в год или длительностью > 5 минут	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
4	Кровотечения из слизистой полости рта		Не было	Были, хотя бы 1 эпизод в год	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз	Трансфузия крови, ее компонентов или заместительная терапия, или десмопрессин
5	Желудочно-кишечные кровотечения		Не было	Были, связанные с язвенной болезнью, portalной гипертензией, ангиодисплазией	Были, спонтанные	Хирургический гемостаз, использование ингибиторов фибринолиза, трансфузия эритроцитов, заместительная терапия или десмопрессин	
6	Кровотечения при удалении зубов	Не было кровотечений после не < 2 удалений	Не проводилась экстракция или отсутствие кровотечения после 1 удаления	Были кровотечения в < 1/4 выполненных экстракций, не требовали вмешательств	Были кровотечения в > 1/4 выполненных экстракций, вмешательств не требовали	Наложение швов или тампонада по требованию	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин
7	Кровотечения при хирургических вмешательствах	Не было кровотечений после не < 2 вмешательств	Не проводились вмешательства или отсутствие кровотечений после 1 вмешательства	Были кровотечения в < 1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Были кровотечения в > 1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин
8	Менструальные кровотечения		Медицинская помощь не требовалась	Врачебная консультация или смена прокладок чаще 1 раза в 2 часа или образование сгустков или протекание	> 2 эпизодов в год временной нетрудоспособности или использование ингибиторов фибринолиза, гормонального лечения или ЛС, содержащих железо	Комбинированное лечение с применением ингибиторов фибринолиза и гормонального лечения, или появление кровотечений с момента начала менархе	Госпитализация и экстренное лечение или необходимость в трансфузии крови, ее компонентов, заместительная терапия, десмопрессин, кюретаж,

						и длительностью > 12 месяцев	абляция эндометрия, гистерэктомия
9	Послеродовые кровотечения	Не было кровотечений после не < 2 родов	Не было родов или не было кровотечения после 1 родов	Врачебная консультация или использование окситоцина или лохиометра в течение > 6 недель	Использование ЛС, содержащих железо, или ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин, или необходимость исследования под анестезией и (или) использования внутриматочного баллона и (или) тампонады матки	Любое экстренное или оперативное вмешательство (гистерэктомия, легирирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии, наложение маточных фиксирующих швов)
10	Подкожные и внутримышечные кровоизлияния		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные гематомы, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительной терапии	Были спонтанные или после травм, потребовавшие хирургического вмешательства или трансфузии
11	Кровотечения в суставы		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительная терапия	Были спонтанные или после травм, потребовавшие проведения хирургического вмешательства или трансфузии
12	Кровоизлияния в центральную нервную систему		Никогда не было			Субдуральная гематома, потребовавшая любого вмешательства	Внутричерепная гематома, потребовавшая любого вмешательства

¹ Балльная оценка тяжести геморрагического синдрома является результатом суммирования баллов самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке.
Для диагностики БВ сумма баллов ≥ 4 имеет чувствительность 100 %, специфичность – 87 %.

² Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

Заместительная профилактическая терапия при БВ

№ п/п	Локализация рецидивирующего кровотечения	Тип БВ	Доза FVIII+vWF/FVIII, МЕ/кг массы тела	Режим	Начало медицинской профилактики
1	Гемартрозы	3	10–50	1–3 раза в неделю	После первого кровотечения
2	Желудочно-кишечные кровотечения	2	20–40	2–4 раза в неделю	После 2–3 кровотечений
3	Носовые кровотечения и (или) кровотечения из слизистой полости рта, ведущие к анемизации	3	20–50	1–3 раза в неделю	После 3–4 кровотечений в год (обычно дети)

Таблица 5

Заместительная гемостатическая терапия при различных видах кровотечения

№ п/п	Медицинские показания	Доза VIII+vWF или FVIII, МЕ/кг	Режим введения	Цель
1	Легкие кровотечения из слизистых (носовые, десневые)	20	Обычно однократно	Остановка кровотечения, FVIII:C и vWF:RCo > 50 %
2	Спонтанные или посттравматические умеренные кровотечения, кровоизлияния в мягкие ткани, гемартроз	20–40	Обычно однократно	Остановка кровотечения, FVIII:C и vWF:RCo > 50 %
3	Экстракция зубов	30–50	Однократно	FVIII:C и vWF:RCo > 50 %
4	Меноррагия больше 7 суток или приводящая к анемизации	20–50	Каждые 24 часа в течение 2–6 дней меноррагий	Остановка кровотечения, FVIII:C и vWF:RCo > 50 %
5	Желудочно-кишечное кровотечение	40–50 однократно; поддерживающая доза 20–40 2 раза в сутки до полной остановки кровотечения	В течение 5–7 суток 40 МЕ/кг 1 раз в сутки	Остановка кровотечения, FVIII:C > 80 % и vWF:RCo > 50 %
6	Кровоизлияние в головной и (или) спинной мозг	50 однократно; поддерживающая доза 25–30 каждые 8 часов до полной остановки кровотечения	В течение 15 суток по 40–50 МЕ/кг 1–2 раза в сутки	Остановка кровотечения, FVIII:C 80–100 % и vWF:RCo > 50 %

Таблица 6

Заместительная гемостатическая терапия при хирургических вмешательствах

№ п/п	Медицинские показания	Доза VIII+vWF или FVIII, МЕ/кг	Режим введения	Цель
1	Большое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно за 1 час до хирургического вмешательства 50–60, поддерживающая доза: 25–30 2 раза в сутки	В течение 2–4 суток, затем 2 раза в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед хирургическим вмешательством и через 36 часов после него FVIII:C и vWF:RCo до 100 %, в течение 6–10 дней – FVIII:C и vWF:RCo > 50 %

2	Малое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно перед началом хирургического вмешательства 30–50, поддерживающая доза: 15–25 2 раза в сутки	В течение 1–2 суток после хирургического вмешательства, затем 2 раза в сутки до снятия швов и заживления раны. В течение суток после люмбальной пункции или удаления эпидурального катетера для нейроаксиальной анестезии	Перед хирургическим вмешательством и через 36 часов после него FVIII:C и vWF:RCo > 80 %, в течение 7–10 дней FVIII:C > 50 %
3	Перелом трубчатых костей, костей таза или необходимость остановки кровотечения, угрожающего жизни	Насыщающая доза: однократно за 1 час до хирургического вмешательства 50–60, поддерживающая доза: 25–40 2 раза в сутки	В течение 1–2 суток после хирургического вмешательства, затем 2 раза в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед хирургическим вмешательством и через 36 часов после него FVIII:C и vWF:RCo до 100 %, в течение 5–10 дней FVIII:C и vWF:RCo > 80 %