

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

« 06 »



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С

ВРОЖДЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ (ГЕМОФИЛИЯ И БОЛЕЗНЬ

ВИЛЛЕБРАНДА)

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ

Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

*Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН*

*Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.*

Ответственные исполнители:

-Вдовин В. В. – канд. мед. наук, врач гематолог Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы

- Свирин П. В.-заведующий отделением, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рецензирование и обсуждение содержания рекомендаций проводилось гематологами, педиатрами на сайте НОДГО, совещаниях, съездах 2012-2014гг.

Диагностика и лечение врожденных коагулопатий

I. ГЕМОФИЛИЯ

Нозологическая группа: Гемофилия

Haemophilia (англ.) Код по МКБ 10: D66, D67.

Нозологические единицы:

D66 гемофилия А

D67 гемофилия В.

Клинические рекомендации сделаны с учетом имеющихся объективных данных и мнений экспертов Всемирной федерации гемофилии и ведущих специалистов Российской Федерации. Уровни доказательности приводятся в соответствии с рекомендациями Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

Общая информация

Определение: Гемофилия – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) свертывания крови.

Основная информация. Гемофилия – генетически обусловленное заболевание, сцепленное с полом. Подавляющее большинство больных гемофилией – мужчины. У некоторых женщин – носителей мутации гена фактора VIII (ф.VIII) или фактора IX (ф.IX) могут быть геморрагические проявления. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10-14 больных на 100000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А (ГА) и гемофилии В (ГВ) составляет в среднем 4: 1. Известны единичные случаи гемофилии у

женщин при наследовании гена от отца (больной гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шершевского и др.).

Имеются единичные описания сочетанного первичного снижения активности факторов VIII и IX свёртывания крови. Такое состояние обозначается как сочетанная гемофилия.

Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие вследствие травм. Кровотечения развиваются сразу после травмы, но часто происходит первичная остановка с последующим рецидивом кровотечения спустя некоторое время. Кроме того, кровотечения при гемофилии могут возникать после небольшой травмы, не соответствующей по тяжести выраженности геморрагического проявления. Эти обстоятельства приводят к потере связи кровоизлияния и травмы, в этом случае говорят о «спонтанных» кровоизлияниях и кровотечениях.

Основные компоненты патологического процесса при гемофилии:

- кровоизлияния, повреждающие органы и ткани
- кровотечения, приводящие к физиологически значимой кровопотере
- рецидивирующие кровоизлияния в суставы, приводящие к формированию хронического воспалительного процесса, разрушению суставных поверхностей и нарушению функции суставов

При отсутствии адекватной помощи пациенты с тяжёлой и среднетяжёлой формой гемофилии могут погибнуть от кровопотери, кровоизлияния в жизненно важные органы. Эти дети страдают от выраженного болевого синдрома, возникающего в связи с кровоизлияниями. К 5 – 7 годам может развиваться значимое нарушение функции суставов, гипотрофия мышц. Дети теряют подвижность, возможность обслуживать себя. Все эти факторы приводят к значительной физической психологической и социальной дезадаптации, 10 – 14 годам дети становятся тяжёлыми инвалидами.

Основная лечебная стратегия – проведение заместительной терапии препаратами, содержащими недостающие факторы свёртывания крови.

Современные подходы к ведению детей с гемофилией позволяют сохранить здоровье и избежать значимого поражения суставов более, чем у 95% детей с тяжёлой и среднетяжёлой гемофилией и у 100% детей с лёгкой формой заболевания.

Наиболее значимым осложнением гемофилии, возникающим в ответ на лечение, является выработка блокирующих антител (ингибитора) к факторам свёртывания VIII или IX – развитие ингибиторной (осложнённой) гемофилии. Частота развития ингибитора колеблется в широких пределах и, в среднем, составляет 10 – 15%. Наиболее велик шанс развития ингибитора в течение первых 20 дней введения препаратов факторов свёртывания крови VIII

и IX. В дальнейшем, риск значительно снижается, но остаётся на протяжении всей жизни больного.

Классификация

Классификация гемофилии по типам:

- снижение активности ф.VIII – гемофилия А;
- снижение активности ф.IX – гемофилия В;
- сочетанное снижение активности ф.VIII и ф.IX – сочетанная гемофилия.

Классификация гемофилии по тяжести (одинаковая для гемофилии А и В). Классификация основана на определении активности VIII или IX факторов свертывания крови в плазме пациента:

- тяжелая форма: активность факторов VIII или IX менее 1%;
- среднетяжелая форма – с активностью фактора VIII или IX 1 – 5%;
- легкая – более 5 и менее 50%.

Классификация в зависимости от наличия и активности ингибитора:

- неосложнённая гемофилия (нет лабораторных признаков ингибитора или ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда (БЕ))
- ингибиторная гемофилия:
 - o низко реагирующий – активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ,
 - o высоко реагирующий – активность ингибитора хотя бы раз была выше 5 БЕ

Клиническая картина

Проявления ГА и ГВ идентичны.

Тяжёлая форма. Для больных тяжелой формой гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни. Относительно редко тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде (кефалогематомы, гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечение из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения). Как правило, кожный гемосиндром возникает в возрасте до 6 месяцев (после массажа или гимнастики).

Во втором полугодии жизни ведущими симптомами становятся межмышечные гематомы, тяжелые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые. Кроме этого, у детей с тяжелой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения (особенно при наличии

эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в центральную нервную систему, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций.

Среднетяжелая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило развиваются после года. Для детей с активностью факторов более 2% мало характерны кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия. Наиболее характерны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни человека. Патологические кровотечения и кровоизлияния у пациентов с легкой формой гемофилии возникают вследствие значительных травм или операций. Поражение опорно-двигательного аппарата у детей с легкой гемофилией встречается чрезвычайно редко.

Критерии диагноза.

Диагноз гемофилии ставится на основании следующих признаков:

1. активность ф. VIII или ф. IX менее 50%;
2. отсутствие данных о приобретённом геморрагическом состоянии вследствие появления ингибитора к ф. VIII или ф. IX.

Диагностика

Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по женской линии (у мужчин, реже у женщин).

Данные личного анамнеза могут содержать информацию о геморрагических проявлениях у пациента. При сборе личного анамнеза необходимо обращать внимание на: геморрагические проявления в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки. У грудных детей – «синяки», не связанные со значимой травмой, гематомы мягких тканей. Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления», возникающие из-за длительного латентного периода и несоответствия тяжести проявления тяжести травмы.

Физикальное обследование. Информативно при тяжёлой и среднетяжелой форме гемофилии. Выявляется кожный геморрагический синдром различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом. Возможны признаки поражения суставов в виде деформации, отека и повышения температуры кожи, позднее – признаки нарушения

подвижности, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушении походки. Возможны признаки анемии, в связи с эпизодами длительных кровотечений.

Лабораторная диагностика. Коагулологическое обследование проводится этапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния:

- a. активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)
- b. протромбиновое время (ПВ)
- c. тромбиновое время (ТВ)
- d. количество фибриногена (по Клаусу)
- e. время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) или инструментальная оценка функции тромбоцитов

Второй этап. Выполняется при изолированном удлинении АЧТВ, либо при отсутствии изменения в скрининге и наличии клинических признаков лёгкой формы гемофилии.

- a. тест коррекции (коррекция АЧТВ при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой)
- b. активность ф. VIII
- c. активность ф. IX
- d. ристоцетин кофакторная активность (активность фВ)
- e. активность ф. XI
- f. активность ф. XII

Третий этап. Выполняется при выявленном снижении активности ф. VIII или ф. IX.

- a. определение специфического ингибитора к сниженному фактору или факторам.
 - b. определение неспецифического ингибитора (волчаночного антикоагулянта)
- выполняется при снижении активности нескольких факторов свёртывания крови, удлинении липид-зависимых тестов (АЧТВ с чувствительными реактивами)

Диагноз и тяжесть гемофилии устанавливаются после выявления снижения активности факторов VIII или IX, и при отсутствии данных за приобретенное геморрагическое состояние, связанное с появлением ингибитора.

Заместительная терапия.

Выбор препарата для специфической терапии.

Для лечения больных гемофилией необходимо использовать только очищенные, вирусинактивированные препараты. Использование неочищенных препаратов свежзамороженной плазмы или криопреципитата возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой. (Уровень доказательности 4).

В основе лечения больных неосложненной формой гемофилии лежит специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови VIII при гемофилии А или IX при гемофилии В.

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и низкореагирующим ингибитором должны получать высокодозную терапию концентратом фактора VIII, а при ее неэффективности – терапию препаратами шунтирующего действия. (Уровень доказательности 4).

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и высокореагирующим ингибитором, не зависимо от титра ингибитора на момент лечения должны получать терапию препаратами шунтирующего действия. В порядке исключения возможно краткосрочное применение концентратов фактора VIII в высоких дозах, при кровотечениях, угрожающих жизни и не контролируемых шунтирующими препаратами. (Уровень доказательности 4).

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии В должны получать лечение препаратами шунтирующего действия, не содержащими фактора IX. Применение фактора IX у них может привести к анафилактическим реакциям. (Уровень доказательности 4).

Индивидуальный подбор препаратов.

В настоящее время нет оснований для предпочтения той или иной группы концентратов факторов свертывания крови: плазменных, содержащих или не содержащих фактор Виллебранда, рекомбинантных. Однако, в первые эпизоды введения (первые 50 дней введения) необходимо применять только те препараты, которые проходили исследование в группе предварительно не леченных пациентов и показали низкую иммуногенность. (Уровень доказательности 4).

Поскольку частая смена наименований препаратов факторов VIII и IX приводит к повышению риска развития ингибитора, желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течении длительного времени, даже на протяжении многих лет. При этом предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические показатели и наиболее удобен в использовании исходя из конкретных условий. (Уровень доказательности 4).

Способы введения препаратов свертывания крови.

Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем.

Поскольку разведенный препарат может долго сохранять активность в растворе, возможно применение непрерывной болюсной инфузии. Последнее позволяет снизить расход и избежать значимых колебаний активности в крови. Применение непрерывной инфузии показано пациентам, перенесшим большие операции или проходящим лечение по поводу тяжелых травм, соблюдающим постельный режим.

Дозы и кратность введения при неосложненной гемофилии

Во всех случаях необходимо сразу использовать достаточную дозу и кратность введения препаратов. Использование неадекватно низкой дозы и кратности приводит к снижению эффективности, ухудшению состояния и увеличению расхода препаратов.

Неадекватно высокая доза может привести к развитию тромбозов и всегда неоправданно повышает расход.

Препараты факторов свертывания крови расфасованы дискретными дозами. Учитывая их высокую стоимость после получения расчетной дозы необходимо вводить дозу, приближенную к результату расчета, КРАТНУЮ СОДЕРЖАНИЮ ПРЕПАРАТА В 1 ФЛАКОНЕ. Исключением может быть заместительная терапия у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Расчет дозы концентратов факторов VIII или IX проводится исходя из целевого значения активности дефицитного фактора при тех или иных состояниях и периода полувыведения препарата.

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

Необходимо учитывать, что у пациентов с продолжающейся кровопотерей, с тяжелой травмой или перенесших большое оперативное вмешательство период полувыведения препарата, как правило укорачивается.

При отсутствии данных об индивидуальных особенностях фармакокинетики, возможно использование усредненных значений, приведенных ниже.

Период полувыведения фактора VIII составляет около 8 - 12 часов.

Период полувыведения фактора IX составляет около 24 часов.

При введении 1 МЕ/кг массы тела пациента активность фактора VIII повышается, в среднем на 2% (у детей старше года) (восстановление активности ф VIII - тест восстановления = 2), фактора IX – в среднем на 1% (тест восстановления = 1).

У детей первого года жизни степень повышения активности ф. VIII может быть меньше – 1%.

Расчет дозы концентрата фактора VIII у детей старшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность) x 0,5.

Расчет дозы концентрата фактора VIII у детей первого года жизни:

Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность).

Расчет дозы концентрата фактора IX:

Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность).

Расчет дозы у детей с ингибиторной гемофилией А и низкорезагирующим ингибитором.

У пациентов с ингибиторной гемофилией А и низкорезагирующим ингибитором возможна заместительная терапия концентратом фактора VIII. Необходимо учитывать, что у таких пациентов тест степень восстановления активности снижается, а период полувыведения сокращается. Для более точного подбора дозы необходимо проанализировать параметры фармакокинетики. Если данных об индивидуальных особенностях фармакокинетики нет, необходимо вводить разовую дозу: 70 – 150 МЕ/кг. (Уровень доказательности 4).

Расчет препаратов для непрерывной инфузии.

У пациентов с неосложненной гемофилией А и В непрерывное введение концентрата ф. VIII или IX со скоростью 4 – 6 МЕ/кг в час может поддерживать активность этого фактора в крови на уровне 100% при условии отсутствия активного потребления на фоне кровотечения или после массивных травм и операций.

При гемофилии, осложненной низкорезагирующим ингибитором скорость непрерывного введения 4 – 14 МЕ/кг в час.

При организации непрерывной инфузии необходимо помнить, что различные препараты имеют различную устойчивость в растворе. Информация должна предоставляться компанией-производителем.

Оптимально каждый раз разводить 1 флакон препарата, вводить его и разводить следующий только после окончания введения предыдущего. В любом случае нежелательно вводить разведенный препарат дольше 6 – 8 часов (если производитель не указал иное). (Уровень доказательности 4).

Непрерывная инфузия требует динамического лабораторного контроля.

Определение активности вводимого фактора показано перед началом инфузии, далее 1 раз в 8 – 12 часов. Если показатели стабильны на протяжении нескольких тестов, контроль возможно проводить 1 раз в 1 – 2 дня.

Помимо лабораторного контроля требуется динамический клинический контроль.

Терапия шунтирующими препаратами

В настоящее время существуют 2 группы шунтирующих препаратов: активированный концентрат факторов протромбинового комплекса (МНН противоионгибиторный коагулянтный комплекс) и активированный рекомбинантный фактор VII (МНН эптакон альфа). Достоверной разницы эффективности, безопасности и стоимости лечения этими препаратами не получено. Однако, получены данные о индивидуальных особенностях реакции пациента на каждый из препаратов. При подборе препаратов для остановки

кровотечения у конкретного пациента необходимо руководствоваться именно этой информацией. (Уровень доказательности 3).

Дозы противоионгитического коагулянтного комплекса:

50 – 100 МЕ/кг каждые 12 часов. Максимальная суточная доза 200 МЕ/кг.

Дозы эптакога альфа:

90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до остановки кровотечения, либо

270 мкг/кг разово.

Контроль заместительной терапии.

Учитывая вариабельность фармакокинетических показателей у каждого конкретного пациента, заместительная терапия требует клинического и лабораторного контроля.

Клинический контроль должен проводиться гематологом при обращении пациента, родителями и самим пациентом постоянно. Для этого родители и пациент должны быть обучены и проинструктированы гематологом. В основе клинического контроля лежит оценка выраженности геморрагических проявлений и сопоставлении их с характером проводимой заместительной терапии.

Лабораторный контроль включает несколько тестов, позволяющих оценить индивидуальные фармакокинетические параметры, наличие и активность ингибитора фактора свертывания крови.

Определение активности факторов свертывания крови проводится как для первичной диагностики и оценки тяжести состояния пациента, так и для контроля эффективности заместительной терапии. Показания:

- первичная диагностика;
- оценка активности перед оперативным вмешательством или инвазивной манипуляцией;
- динамический контроль состояния пациента.

Тест восстановления позволяет оценить на сколько поднимается активность фактора при введении известной дозы на кг массы тела пациента. Показания:

- плановая оценка фармакокинетических параметров для дальнейшего подбора оптимальной терапии;
- подозрение на развитие ингибитора;
- оценка эффективности индукции иммунной толерантности.

Оценка фармакокинетической кривой (с расчетом периода полувыведения) позволяет оценить на сколько быстро введенный концентрат фактора снижает свою активность на протяжении определенного времени. Показания:

- плановая оценка фармакокинетических параметров для дальнейшего подбора оптимальной терапии
- подозрение на ингибитор
- оценка эффективности индукции иммунной толерантности

Лабораторный контроль эффективности применения шунтирующих препаратов проработан недостаточно. В настоящее время для контроля возможно использование теста генерации тромбина.

Заместительная терапия может проводиться:

- для лечения острых кровотечений;
- для профилактики кровотечений;
- для профилактики поражения опорно-двигательного аппарата.

Лечение острых кровотечений требует максимально раннего проведения заместительной терапии. Оптимальные сроки введения специфических препаратов – первые 2 часа от начала кровотечения. Поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Желательно остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений. (Уровень доказательности 4).

Рекомендации по требуемому уровню активности факторов и длительности терапии при неосложненной гемофилии приведены в таблице 1. Данная информация является ориентировочной. После остановки первичного кровотечения должна проводиться профилактика с целью предотвращения рецидивов и неосложненного восстановления. Решение о прекращении заместительной терапии должно приниматься с учетом имеющихся рекомендаций. Терапию можно прекратить после завершения процесса рубцевания, рассасывания гематомы и восстановления функции.

Таблица 1

Рекомендации по целевому уровню активности факторов VIII и IX при проведении заместительной терапии у пациентов с неосложненной формой гемофилии А и В

Причина	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Достижимый Уровень (%)	Длительность (дни)	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)
Гемартроз	40 - 60	1 – 2 – и более	40 - 60	1 – 2 – и более
Межмышечные гематомы	40 - 60	2 – 3 и более	40 - 60	2 – 3 и более
Забрюшинная гематома				
• начальная	80 – 100	1 – 2	80 – 100	1 – 2
• поддерживающая	30 - 60	3 – 5 и более	30 - 60	3 – 5 и более

Внутричерепное кровоизлияние				
• начальная	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
• поддерживающая	50	8 - 21	30	8 - 21
Кровоизлияние в область шеи и горта	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
• начальная	50	8 - 14	30	8 - 14
• поддерживающая				
ЖКТ кровотечение	80 – 100	1 – 6	60 – 80	1 – 6
• начальная	50	7 - 14	30	7 - 14
• поддерживающая				
Почечное кровотечение	50	3 - 5	40	3 - 5
Оперативное лечение	80 – 100		60 – 80	
• предоперационная	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3
• постоперационная	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6
	30 - 50	7 - 14	20 – 40	7 - 14
Кровоточивость слизистых полости рта				
• начальная	80 – 100	1	60 – 80	1
• поддерживающая	50	2 – 3 и более	30	2 – 3 и более

Рекомендации по гемостатической терапии препаратами шунтирующего действия и фактора VIII для пациентов с ингибиторной гемофилией даны выше. Длительность терапии может быть аналогичной той, что приведена в таблице, либо дольше.

Лечение гемартрозов

Кровоизлияния в суставы проявляются дискомфортом, болью, нарушением функции, флюктуацией. Гемартроз требует проведения заместительной терапии в рекомендованных дозах.

При развитии выраженного болевого синдрома возможно проведение кратковременной иммобилизации, которая должна сниматься сразу после прекращения болей.

Пункции сустава с аспирацией содержимого показаны при (уровень доказательности 3):

- гемартрозе с болевым синдромом, сохраняющимся более суток;
- признаках развития гнойного артрита;
- развитии на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений.

При болевом синдроме показано использование местной гипотермии на 15 – 20 минут каждые 4 – 6 часов.

Реабилитационные мероприятия надо начинать сразу после прекращения болевого синдрома. Их интенсивность и характер зависят от выраженности гемартроза и качества гемостаза. Возможно проведение физиотерапии и ЛФК.

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

Кровоизлияния в мышцы так же как гемартрозы сопровождаются болевым синдромом, нарушением функции конечности. Помимо заместительной терапии рекомендована иммобилизация до купирования болевого синдрома

При болевом синдроме показано использование местной гипотермии на 15 – 20 минут каждые 4 – 6 часов.

Реабилитация, в том числе ЛФК начинаются сразу после купирования болевого синдрома.

При отсутствии постоянной профилактики, краткосрочная профилактика требуется на весь период реабилитации.

Кровоизлияния в ЦНС

Любая черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может вести к развитию внутричерепного кровоизлияния. Головная боль, сохраняющаяся, особенно нарастающая в течение суток, может быть признаком внутричерепного кровоизлияния.

Даже минимальные кровоизлияния в ЦНС являются жизнеугрожающими. Требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения диагностических мероприятий: КТ, МРТ.

Показания к оперативному лечению пациентов с гемофилией и внутричерепным кровоизлиянием такие же как у детей с нормальным гемостазом.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Возникают, как правило на фоне сопутствующей патологии ЖКТ: язвенная болезнь, эрозии, полипы, воспалительные заболевания кишечника и др. Такие кровотечения являются жизнеугрожающими и требуют экстренной госпитализации, немедленного проведения адекватной заместительной терапии.

Необходима срочная диагностика источника кровотечения: гастроскопия, колоноскопия, УЗ исследование.

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

Почечные кровотечения

Помимо заместительной терапии показано соблюдение постельного режима, терапия кортикостероидными препаратами (преднизолон 2 мг/кг) коротким курсом 3 – 5 – 7 дней.

Противопоказано применение ингибиторов фибринолиза.

Пациенты, у которых развилось почечное кровотечение должны пройти урологическое обследование.

Оперативное лечение больных гемофилией

Пациенты с гемофилией могут нуждаться в хирургическом лечении. В случае необходимости планового лечения подготовка должна проводиться командой, в которую входит гематолог, имеющий опыт лечения гемофилии. Оптимально, гематолог из центра, в котором наблюдается пациент. (Уровень доказательности 3).

Перед операцией необходимо провести лабораторное исследование, включающее оценку ингибитора и фармакокинетические параметры, особенно тест восстановления. Желательно наличие информации о динамике выведения препарата, используемого для заместительной терапии. (Уровень доказательности 4).

При подготовке к плановой операции необходимо обеспечить все необходимое количество препаратов для заместительной терапии на весь послеоперационный период.

Непосредственно перед операцией, через 15 – 30 минут после введения концентрата фактора свертывания, необходимо провести лабораторный контроль эффективности гемостаза. Оптимальным является определение активности факторов свертывания крови. При невозможности (в экстренных ситуациях) необходимо оценить АЧТВ, а оставшуюся плазму законсервировать для исследования в ближайшее возможное время.

При планировании дня и времени операции необходимо учитывать требования к лабораторному контролю и возможности гематолога.

В послеоперационном периоде требуется тщательный контроль заместительной терапии, поскольку в это время возрастает потребление факторов и риск развития ингибитора даже у пациентов длительно получавших концентраты факторов свертывания и у пациентов с легкой формой гемофилии. Повышенный риск развития ингибитора сохраняется до 12 недель после операции. В этот период требуется проведение скрининга на ингибитор. (Уровень доказательности 4).

Лечение ингибиторной гемофилии А

У пациентов с ингибиторной формой гемофилии А элиминация ингибитора возможна при проведении терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ). (Уровень доказательности 2).

Оптимальные сроки начала ИИТ – сразу после выявления ингибитора. Однако сроки лимитируются двумя факторами: состоянием венозного доступа и титром ингибитора.

Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. В случае, если титр выше указанного значения, рекомендуется прекратить инфузии фактора VIII и контролировать титр ингибитора до момента его снижения. (Уровень доказательности 2). Сохранение высокого титра ингибитора не смотря на элиминацию фактора VIII не является противопоказанием к ИИТ.

Перед началом ИИТ необходимо убедиться в доступности достаточного количества концентрата ф. VIII для его проведения.

При проведении ИИТ предпочтение отдается плазменным концентратам фактора VIII, содержащим фактор Виллебранда. (Уровень доказательности 3).

Для пациентов с высокореагирующим ингибитором, не зависимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ рекомендована начальная схема 100 – 150 МЕ/кг каждые 12 часов.

Для пациентов с низкореагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50 – 100 МЕ/кг каждый второй день. Если после начала ИИТ титр ингибитора поднимется выше 5 – 7 БЕ необходимо перевести пациента на лечение по схеме, рекомендованной для ИИТ у пациентов с высокореагирующим ингибитором.

Снижение дозы и кратности введения препарата начинается после получения лабораторных данных об элиминации ингибитора (титр ингибитора - менее 0,6 БЕ, нормализация теста восстановления и периода полувыведения). Снижение проводится постепенно с постоянным лабораторным контролем. При этом каждое снижение дозы или кратности возможно только после получения лабораторных данных об отсутствии ингибитора.

После достижения дозы в 30 – 50 МЕ/кг 1 раз в 2 дня необходимо продолжить терапию по этой схеме постоянно. Отмена профилактического лечения часто приводит к рецидиву ингибитора.

При проведении ИИТ не допустимо менять препарат концентрата ф. VIII, поскольку, это значительно ухудшает прогноз терапии.

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

Рецидивы кровоизлияний ухудшают прогноз ИИТ, поэтому у пациентов с частыми гематрозами и массивными гематомами мягких тканей в курсе ИИТ показано проведение профилактического лечения шунтирующими препаратами до снижения титра ингибитора менее 1 БЕ.

Если в течение 8 – 12 месяцев не происходит снижения титра ингибитора, рекомендовано прекратить ИИТ, перевести пациента на терапию шунтирующими препаратами. В дальнейшем, после снижения титра ингибитора возможно повторить ИИТ с использованием другого препарата.

Профилактическое лечение у пациентов с неосложненной гемофилией

Профилактическая заместительная терапия концентратами факторов VIII или IX – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией. (Уровень доказательности 2).

В основе метода лежат результаты исследований, показавшие, что постоянное профилактическое введение концентратов факторов VIII при гемофилии А или IX при гемофилии В, начатое до появления первого гемартроза или сразу после него позволяет предотвратить развитие гемофилической артропатии и инвалидизацию пациентов. Такое лечение называется первичная профилактика. Так же показано, что терапия, начатая после развития рецидивирующих гемартрозов, вторичная профилактика, способствует уменьшению тяжести артропатии.

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

Начало терапии. Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Решение о начале постоянной профилактической заместительной терапии необходимо принимать с учетом состояния венозного доступа. Оптимальным являются следующие сроки: для пациентов с тяжелой формой гемофилии – в возрасте от 1 до 2 лет, либо после первичного гемартроза, для пациентов со среднетяжелой гемофилией – после первичного гемартроза.

Сроки могут изменяться в зависимости от состояния венозного доступа, клинического течения гемофилии, практических возможностей организации постоянной заместительной терапии.

Дозы и схемы профилактической терапии

Классическая рекомендованная схема для первичной профилактики при гемофилии А составляет 25 – 40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю. Для гемофилии В – 25 – 40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю.

Однако, у детей раннего возраста могут быть сложности с венозным доступом. В этом случае можно начинать с введения более высоких доз, например, 50 – 70 МЕ/кг 1 – 2 раза в неделю для пациентов с гемофилией А и 1 раз в неделю для пациентов с гемофилией В. В дальнейшем, по мере роста пациента и усиления геморрагического синдрома частота введения должна увеличиваться, а разовая доза снижаться до классических значений.

При решении о дне и времени введения необходимо учитывать предстоящие значимые физические нагрузки и травмирующие ситуации. Желательно вводить препарат непосредственно перед такими эпизодами. (Уровень доказательности 4).

Контроль терапии. Терапия должна контролироваться клинически и лабораторно. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях:

- более 2 эпизодов спонтанных гемартрозов в год
- появления признаков хронического синовита или артропатии
- выраженных спонтанных геморрагических проявлениях другой локализации

Лабораторный контроль заключается в анализе остаточной активности фактора перед следующим введением (не ниже 1%), анализа наличия ингибитора, и, по возможности, построения фармакокинетической кривой в течение 3 – 5 дней.

Причины недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии:

- развитие ингибитора фактора свертывания крови
- недостаточная доза и (или) кратность введения
- несоблюдение режима введения и дозировок пациентом и родителями
- неадекватная физическая активность пациента
- индивидуальные особенности пациента, требующие применения более высоких доз или более частого введения препарата

Для решения вопроса о причинах недостаточного эффекта профилактической заместительной терапии необходимо:

1. Пересчитать дозу и кратность введения в зависимости от веса пациента.

2. Выполнить анализ с определением активности фактора, определить наличие ингибитора и его титр, провести оценку фармакокинетической кривой с определением теста восстановления, периода полувыведения, оценить активность фактора перед следующим плановым введением, по возможности построить фармакокинетическую кривую за несколько дней.

В случае, если ингибитор отсутствует, а теоретические расчеты и полученные фармакокинетические результаты не дают оснований считать дозу и кратность введения недостаточными, необходимо выяснить характер физической активности и соблюдение рекомендованного режима заместительной терапии.

Решение о повышении дозы или кратности должно быть принято если имеются клинические или лабораторные данные о ее недостаточности с учетом имеющихся фармакокинетических данных.

Учитывая, что основная задача профилактической заместительной терапии – сохранение качества жизни пациента, повышение дозы и (или) кратности более рекомендованных стандартных, допустимо у пациентов с высоким уровнем физической активности.

Длительность профилактического лечения. Профилактическое лечение необходимо проводить на протяжении всего периода роста пациента. Возможность перевода пациента на лечение «по требованию» после достижения 20 – 25 лет изучается.

Профилактическое лечение пациентов с ингибиторной гемофилией.

Профилактическое лечение у пациентов с гемофилией А и низкорезагирующим ингибитором должно проводиться препаратами фактора VIII. Доза подбирается индивидуально и, в среднем, составляет 100 МЕ/кг 1 раз в 2 дня. Возможны индивидуальные колебания. Если применение концентрата ф. VIII не дает достаточного клинического эффекта, рекомендовано лечение препаратами шунтирующего действия.

Профилактическое лечение пациентов с высокорезагирующим ингибитором должно проводиться препаратами шунтирующего действия. Рекомендованные препараты описаны выше.

Возможно проведение краткосрочной профилактики для прерывания геморрагических рецидивов. Длительность терапии составляет 4 – 8 недель. (уровень доказательности 4).

Показания для краткосрочной профилактики:

- Рецидивирующие гемартрозы
- Повторные гематомы мягких тканей
- Забрюшинные гематомы
- Травмы и раны

- Оперативное лечение
- Внутричерепные кровоизлияния

При недостаточной эффективности терапии по требованию и краткосрочной профилактики необходимо проведение длительной профилактической терапии препаратами шунтирующего действия.

Решение о дозах, кратности и длительности профилактической терапии принимается с учетом клинических особенностей течения заболевания у каждого конкретного пациента.

Лечение осложнений гемофилии

Ортопедические осложнения гемофилии представлены преимущественно хроническим синовитом и артропатией.

Хронический синовит является следствием повторных гемартрозов. Проявления:

- Длительно сохраняющееся повышение температуры над пораженным суставом
- Увеличение объема мягких тканей области сустава
- Рецидивирующие кровоизлияния
- Ограничение подвижности

Диагностика включает выявление клинических признаков, УЗИ суставов и МРТ.

Терапия проводится совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией.

Хронический синовит, как правило, является следствием недостаточно эффективной профилактической заместительной терапии. При выявлении признаков хронического синовита, на первом этапе необходимо увеличить дозу заместительной терапии. Часто показана высокодозная профилактика: более 40 МЕ/кг каждые 2 дня для пациентов с гемофилией А и более 40 МЕ/кг каждые 3 дня – для пациентов с гемофилией В.

При сохранении признаков воспаления показана терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (ингибиторами СОХ-2). (Уровень доказательности 2).

При недостаточной эффективности, возможно проведения курса пункций сустава с введением стероидных противовоспалительных препаратов.

Терапия хронического синовита направлена на предотвращение рецидивов кровоизлияний, купирование воспаления и сохранение (восстановление) функции сустава.

С целью восстановления функции сустава показано проведение ЛФК, физиотерапии и санаторно-курортного лечения.

При рецидивирующих кровоизлияниях, не поддающихся контролю заместительной терапией, недостаточной эффективности консервативной терапии показано проведение артроскопической, химической или радиоизотопной синовектомии.

Гемофилическая артропатия

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

Терапия проводится совместно с ортопедами, имеющими опыт лечения больных гемофилией.

В основе профилактики развития артропатии – адекватная постоянная профилактическая заместительная терапия. Своевременное лечение выявленного синовита также необходимо для предотвращения развития артропатии.

Диагностика артропатии основана на выявлении клинических признаков и проведении лучевых методов исследования: УЗ, КТ, МРТ.

Целью лечения является сохранение или восстановление функции сустава, борьба с болевым синдромом, атрофией мышц, поддержание или восстановление достаточной ежедневной активности пациента.

Для борьбы с болевым синдромом оптимально использовать ингибиторы СОХ-2. (Уровень доказательности 2).

Для восстановления функции сустава, состояния мышц проводят курсы ЛФК, физиотерапии, бальнеотерапии и курортотерапии. В ряде случаев эффективно использование тренажеров.

Проводится терапия синовита.

При недостаточной эффективности консервативной терапии, возможно хирургическое лечение. Хирургическое лечение пациентов с гемофилией должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения пациентов с гемофилией.

Возможны внесуставные вмешательства на мягких тканях для коррекции контрактуры, артроскопические вмешательства для удаления внутрисуставных спаек и синовектомии и др.

Псевдоопухоли

Формируются вследствие недостаточно эффективного лечения гематом мягких тканей. Проявления: стабильное опухолевидное образование оттесняющее окружающие ткани. Существует на протяжении многих месяцев и лет. Не имеет тенденции к обратному развитию на фоне интенсивной заместительной терапии.

Диагностика – лучевая (МРТ) и биопсия.

Лечение проводится совместно хирургами и гематологами. На первом этапе возможна попытка интенсивной заместительной терапии в течение 6 – 8 недель с последующим МРТ контролем. Если образование не имеет тенденции к обратному развитию показано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы. (Уровень доказательности 4).

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

Гемофилия у новорожденных

При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальные или оперативные роды), если ожидается рождение ребенка с гемофилией, необходимо выбрать наиболее атравматичный способ. (Уровень доказательности 3). Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается гемофилия.

После родоразрешения желательно отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свертывания крови. До момента диагностики, у новорожденных с ожидаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций.

II. Болезнь Виллебранда

(Von Willebrand disease, англ.)

МКБ-10 – D68.0

Определение: Болезнь Виллебранда (бВ) – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного качественного или количественного нарушения фактора Виллебранда.

Общая информация.

Распространенность болезни Виллебранда: Ожидаемая распространенность клинически значимых форм бВ составляет приблизительно 1 - 2 на 10.000 человек.

Физиология фактора Виллебранда, этиология и патогенез заболевания.

ФВ выполняет 2 основные функции в гемостазе:

- является молекулой адгезии, обеспечивающей надежную фиксацию тромбоцитов к коллагену субэндотелия
- связывает фVIII и защищает его от преждевременной протеолитической инактивации

ФВ синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. Синтезированный фВ поступает в кровь и субэндотелиальный матрикс. Кроме этого фВ депонируется в альфа-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбла-Палада эндотелиоцитов.

Зрелый фВ представлен рядом полимеров прогрессивно увеличивающейся молекулярной массы: от 540 kDa у димеров до нескольких тысяч kDa у самых крупных мультимеров. Активность фВ зависит от его молекулярной массы. Наибольшим тромбогенным потенциалом обладают самые крупные мультимеры фВ.

Наиболее высокомолекулярный фВ находится в пулах хранения эндотелиоцитов. После поступления в плазму происходит постепенная редукция его молекулярной массы под воздействием металлопротеазы ADAMTS 13.

При большинстве форм бВ нарушается адгезия тромбоцитов и процесс остановки кровотечений. Кроме этого при бВ может снижаться активность фVIII, что приводит к нарушению процесса свёртывания крови.

Наследование болезни Виллебранда.

Семейный анамнез может содержать данные о геморрагическом состоянии, наследуемом по аутосомному типу. Отсутствие данных за геморрагическое заболевание в семейном анамнезе не позволяет исключить бВ.

Большинство форм бВ наследуется аутосомно доминантно с неполной пенетрантностью. 3 тип бВ – аутосомно рецессивно.

Клиническая характеристика болезни Виллебранда.

Для большинства форм бВ характерна геморрагические проявления по микроциркуляторному, смешанному (микроциркуляторному и гематомному) или гематомному типам кровоточивости.

I. *Микроциркуляторный* гемосиндром характерен для 1, 2А, 2В, 2М типов бВ. Типичными являются экхимозы, кровотечения из травмированных слизистых оболочек, длительные кровотечения из лунок удаленных или выпавших зубов, которые могут быть опасными для жизни, носовые кровотечения, маточные кровотечения у девушек, интра- и послеоперационные кровотечения. В более старшем возрасте – желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из мочевых путей. Менее характерны кровотечения из мест инъекций и гематомы мягких тканей после различных травм.

Сроки возникновения первых проявлений разнообразны и зависят от тяжести заболевания и от целого ряда непредвиденных обстоятельств: травмы, необходимость оперативного лечения, прием дезагрегантов, провоцирующие кровотечения, сопутствующие заболевания, однако геморрагические проявления в первые несколько месяцев жизни не характерны.

II. *Смешанный (гематомный + микроциркуляторный)* гемосиндром характерен для больных 3 типом бВ и тяжелыми формами 1, 2А типа. Клиническое течение напоминает гемофилию, однако заболевание у пациентов с бВ протекает тяжелее, чем у пациентов с гемофилией А и аналогичным уровнем фVIII. При бВ, в отличие от гемофилии, кровотечение начинается сразу после травмы и не останавливается.

Первые проявления могут отмечаться в периоде новорожденности – кожный гемосиндром, гематомы и кровотечения из мест инъекций. На первом году жизни характерно нарастание кожного гемосиндрома, появляются гематомы мягких тканей. Наиболее опасны для жизни кровотечения при травмах слизистой оболочки полости рта. Прорезывание зубов может не сопровождаться кровотечениями, но, позже, при смене зубов, кровотечения из десен в области баллотирующего зуба и из лунок выпавших зубов бывают очень часто. Кровоизлияния в суставы, так же, как и при гемофилии, могут начаться на первом году жизни.

После года, по мере нарастания двигательной активности, выраженность гемосиндрома у детей увеличивается. Характерны интра- и послеоперационные кровотечения, кровотечения из ран кожи и слизистых, носовые кровотечения, а в более старшем возрасте – кишечные кровотечения и кровотечения из мочевых путей.

Маточные кровотечения у девочек с бВ являются серьезной проблемой. Носовые кровотечения, кровотечения после травм слизистых оболочек, особенно полости рта, послеоперационные кровотечения могут привести к тяжелой постгеморрагической анемии и при отсутствии лечения – к гибели пациента. Кишечные кровотечения редкость у детей младшего возраста, более характерны для детей, начиная со средней школы.

III. *Гематомный тип кровоточивости.* Клиническая картина сходна с клиникой нетяжелой гемофилии и редко сопровождается поражением суставов. Характерны отсроченные кровотечения при травмах и после операций. Могут возникать посттравматические гематомы мягких тканей.

Недавно описано проявление болезни Виллебранда в виде формирования грубых выступающих рубцов после травм. Такое проявление может быть даже у пациентов не имеющих значимого геморрагического синдрома.

Классификация.

Выделяют 3 типа бВ.

Тип 1 - составляет около 70% всех случаев. Происходит различной степени выраженности количественное снижение фВ. ФVIII может быть снижен или нормальный, пропорционально степени снижения активности фВ.

Тип 2 – качественные дефекты фВ. Разделяется на 4 подтипа:

- 2A – отсутствие в крови тяжёлых или тяжёлых и средних мультимеров фВ. ФVIII может быть нормальный или сниженный.
- 2B – патологическое повышение аффинности фВ к тромбоцитарным рецепторам, при которых происходит связывание неактивированного фВ с интактными тромбоцитами, и активная элиминация из крови наиболее высокомолекулярного фВ и части тромбоцитов. Характерна легкая или умеренная тромбоцитопения, снижение активности фВ, повышение степени агрегации тромбоцитов с ристомицином (ристоцетином или аггристином) при разведении реактива до концентрации менее 0,8 мг/мл. ФVIII, как правило, нормальный.
- 2M – точечный дефект, обуславливающий снижение ристомицин кофакторной активности без количественного снижения белка (фВ). ФVIII, как правило, нормальный.
- 2N – изолированное нарушение связывания фVIII, приводящее к преждевременной его инактивации и разной степени выраженности снижению активности в крови. Функция адгезии тромбоцитов не нарушается.

Тип 3. При этом типе в крови отсутствует белок, идентифицируемый, как фВ. Отмечается низкая активность фVIII.

Сейчас описаны ещё несколько форм бВ:

Форма Виченца, при которой в крови постоянно находятся сверхтяжелые мультимеры фВ и снижено общее количество и активность (сейчас эту форму относят к типу 1). Описаны случаи изолированного нарушения коллаген связывающей функции фВ.

Общепризнанной классификации бВ по тяжести не существует.

Критерии диагноза:

- Геморрагические проявления (склонность к образованию грубых рубцов).
- Снижение специфической активности фВ.

Диагностика

Значение и оценка клинической картины

В настоящее время оценке клинической картины заболевания придается большое значение. Наличие геморрагических проявлений у пациента позволяет заподозрить бВ. Геморрагические проявления при бВ не имеют нозологической специфики и могут быть сходны с проявлениями других геморрагических состояний. Однако для бВ наиболее характерны кровотечения со слизистых оболочек. Значимые кровотечения типичной локализации необходимо учитывать при диагностике. Ниже перечислены наиболее типичные проявления, требующие тщательного, часто неоднократного лабораторного обследования для диагностики бВ:

- Не менее 2х эпизодов спонтанных носовых кровотечений, не останавливающихся под воздействием 10 минутной компрессии или не менее 1 эпизода, потребовавшего гемотрансфузии.
- Длительные (более 15 минут) кровотечения из обычных ран или кровотечения из обычных ран, рецидивировавшие в течение 7 дней после травмы.
- Кожные геморрагические проявления, в том числе избыточное образование синяков не соответствующие характеру травмирующего воздействия.
- Кровотечения со слизистых полости рта, потребовавшие медицинской помощи, в том числе: десневые кровотечения, кровотечения при смене зубов, ушибах губ или травмах языка.
- Спонтанные желудочно-кишечные кровотечения, которые потребовали медицинской помощи или приводящие к острой или хронической анемии, не объясняющиеся язвами или портальной гипертензией.
- Тяжелые длительные или рецидивирующие кровотечения, требующие медицинской помощи, возникающие после экстракции зубов и других операций на органах полости рта и носоглотки.
- Маточные кровотечения, приводящие к острой или хронической анемии или требующие медицинской помощи, не связанные со структурными изменениями матки.
- Другие кровотечения со слизистых или кожи, требующие медицинской помощи.

В типичных случаях геморрагические проявления носят системный характер, то есть развиваются там, где происходит повреждение сосуда.

Еще одним, недавно описанным признаком бВ является склонность к образованию грубых рубцов. До определенного момента этот признак может быть единственным.

Отсутствие геморрагических проявлений не позволяет исключить бВ, особенно, если у пациента не было провокаций (значительных травм, операций или инвазивных манипуляций).

Лабораторная диагностика

В основе диагностики бВ лежит лабораторная оценка активности фВ. Поскольку активность фВ при нетяжелых формах бВ может значительно повышаться в следствие различных воздействий, таких как стресс, воспаление, травма, беременность, у пациентов с подозрением на бВ и нормальным уровнем активности фВ необходимо проводить несколько исследований. При выборе сроков проведения исследования надо учитывать наличие симптомов воспаления. У менструирующих женщин желательно выполнять отбор образцов

на 1 – 2 день менструации. При выполнении отбора образцов у детей, надо учитывать, что стресс от ожидания манипуляции, и сложности венепункции, удлиняющие процедуру отбора образца приводят к повышению активности фВ и невозможности получения правильного результата.

При проведении лабораторной диагностики необходимо решить следующие задачи:

- выявить лабораторные признаки снижения активности фВ
- уточнить форму бВ
- провести дифференциальный диагноз с другими геморрагическими состояниями

Диагностические тесты

1. Тесты оценки специфической активности фВ:

- Ристомицин кофакторная активность или аналогичные тесты
- Коллаген связывающая активность,
- Фактор VIII связывающая активность,

2. Другие диагностические тесты:

- Время кровотечения, выполненное стандартизованным методом
- Подсчет количества тромбоцитов
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином (ристоцетином или аггристином) выполняется со стандартной концентрацией реактива (1 мг/мл) и с реактивом, разбавленным в 2 – 4 раза (менее 0,8 мг/мл)
- Определение активности ф. VIII свертывания крови
- Определение концентрации антигена фВ
- Анализ мультимерной структуры фВ методом электрофореза

3. Дополнительные тесты

- Определение группы крови

Значение и оценка лабораторных данных

Лабораторные признаки снижения специфической активности фВ являются основными для диагностики бВ. В настоящее время нет общепризнанных «нормальных» показателей активности фВ. Однако, если при неоднократном исследовании не выявлено снижения активности фВ ниже 50%, диагноз бВ маловероятен.

Соотношение активности и количества фВ (антигена фВ) у здоровых лиц составляет не менее 0,7.

При оценке результатов лабораторных тестов необходимо учесть вариабельность активности фВ: у одного и того же пациента с 1 и 2 типами бВ активность фВ может варьировать в

широких пределах. В сомнительных случаях, для диагностики, обследование необходимо проводить неоднократно.

Необходимый объем исследований:

Различные формы бВ требуют различного объема лабораторных исследований.

Во всех случаях для диагностики бВ необходимо провести следующие тесты:

- определение времени кровотечения стандартизованным методом;
- группа крови и резус-фактор;
- подсчёт количества тромбоцитов;
- АЧТВ;
- ПВ;
- ТВ;
- концентрация фибриногена;
- ристомицин кофакторная активность фВ или аналогичные тесты;
- активность фVIII;
- агрегация тромбоцитов с индукторами агрегации и ристомицином/ристоцетином или аггристином);
- концентрация антигена фВ.

Для дифференциальной диагностики типов 1 и 2 помимо перечисленных выше может потребоваться проведение анализа мультимеров фВ.

В сомнительных случаях: умеренная клиническая картина при нормальной ристомицин кофакторной активности фВ показано проведение анализа коллаген-связывающей активности фВ.

При клинике умеренной тромбоцитопении с геморрагическим синдромом показано проведение теста агрегации тромбоцитов с низкими концентрациями ристомицина (ристоцетина или аггристина)

У пациентов с изолированным умеренным снижением фVIII (активность более 5%) или данными за аутосомное наследование показано проведение теста фактор VIII связывающей активности фВ.

Лабораторные критерии диагностики форм бВ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика различных типов болезни Виллебранда

Тест		Тип бВ						
		1	3	2А	2В	2М	2N	Псевдо бВ
	Время	Снижено	Удлинено.	Удлинено.	Удлинено	Удлинено,	Как	Удлинено

кровотечения	или нормальное.				или нормальное	правило, нормальное	
Кол-во тромбоцитов	Нормальное	Нормальное.	Нормальное.	Снижено, реже нормальное	?	Нормальное	Нормальное.
АЧТВ	Умеренно удлинено или нормальное	Удлинено	Умеренно удлинено или нормальное	Как правило, нормальное, редко удлинено	Как правило, нормальное	Как правило, удлинено	Как правило, нормальное, редко удлинено
ПВ	Нормальные (кроме детей первого полугодия жизни)						
ТВ							
F VIII:C	Умеренно снижен или нормальный.	Снижен, как правило, менее 5%	Снижен или нормальный.	Нормальное или снижено.	?	Снижено	Нормальный или снижен
Ристоцетин кофакторная активность	Снижена	Значительно снижена (практически отсутствует).	Снижена.	Снижен или нормальный	Снижена	Нормальный.	Нормальный или снижен.
Антиген фВ	Снижен, но >5%	<5%	Снижен, редко нормальный.	Снижен или нормальный	Нормальный или снижен.	Нормальный.	Нормальный или снижен.
Коллаген связывающая активность	Снижена	Значительно снижена (практически отсутствует).	Снижена.	Снижен или нормальный	Нормальный или снижен.	Нормальный.	Снижена
Фактор VIII связывающая активность	Снижена	Значительно снижена (практически	Снижена.	Снижен или нормальный	?	Значительно снижена.	Снижена

			ски отсутству ет).					
Агрегация тромбоцитов с ристомицино м (ристоцетино м или агрристином)	Снижена или нормальна я.	Значитель но снижена.	Снижена.	Нормальн ая	Снижена	нормальна я.	Как правило, нормальна я.	
Агрегация с низкими концентрация ми ристомицина (ристоцетина или агрристина).	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	?	
Ристоцетин кофакторная активность/ан тиген фВ	Нормальн ое	Практичес ки не определяе тся	Снижено ($\leq 0,7$)	Нормальн ое или снижено.	Снижено ($\leq 0,7$)	Нормальн ое	Снижено ($\leq 0,7$)	
Коллаген связывающая активность/ан тиген фВ	Нормальн ое	Практичес ки не определяе тся	Значитель но снижен ($<0,4$).	Нормальн ое или снижено.	Нормальн ый	Нормальн ое	Снижено ($\leq 0,7$)	
Мультимеры	Пропорци онально снижены все	Нет	Нет тяжелых и средних	Снижены тяжелые	Нормальн ые	нормальн ые	Несколько снижены тяжелые.	
Агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином	норма	норма	норма	норма	норма	норма	норма	

	и тромбином							
--	-------------	--	--	--	--	--	--	--

Дифференциальный диагноз:

- Гемофилия А. Гематомный тип кровоточивости, наследование связано с полом, нормальные тесты специфической активности фВ.
- Псевдо-болезнь Виллебранда. Состояние клинически и лабораторно сходно с типом 2В бВ. Однако при псевдо-бВ мутирует не фВ, а его тромбоцитарный рецептор GPIb. Мутация приводит к повышению аффинности рецептора к фВ, связыванию высокомолекулярных мультимеров и тромбоцитов без контакта фВ с коллагеном и элиминации части тромбоцитов и наиболее активных комплексов фВ из тока крови. Ведение препаратов фВ клинически недостаточно эффективно.
- Другие тромбоцитопатии. Специфическая активность фВ нормальная.

Специфическая заместительная терапия болезни Виллебранда.

В основе лечения бВ лежит проведение специфической заместительной терапии (терапии, направленной на повышение активности фВ в крови). Специфическая заместительная терапия проводится 2 классами препаратов: препаратами десмопрессина и концентратами фВ (КфВ), как правило, входящего в состав концентратов фVIII.

Специфическая заместительная может проводиться с целью:

1. Профилактика или остановка острых кровотечений. Терапия назначается на определённый период времени, в течение которого имеется риск патологического кровотечения. В дальнейшем терапия прекращается и возобновляется при появлении значимого риска кровотечения или развитии геморрагических проявлений.
2. Профилактика поражения опорно-двигательного аппарата и инвалидизации у пациентов с 3 и тяжёлым 1 типом бВ. Терапия назначается, как минимум до достижения 18 лет, либо пожизненно. В процессе наблюдения проводится коррекция лечения, но перерывы недопустимы.

Препараты для проведения специфической гемостатической терапии.

Десмопрессин. Синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина - 1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП) является стимулятором высвобождения фВ из депо, что приводит к повышению его концентрации в плазме. Наиболее эффективно применение ДДАВП при 1 типе бВ, возможен эффект при типе 2А.

После введения десмопрессина активность фВ возрастает через 30 минут. Повышенная концентрация фВ в плазме сохраняется в течение 8 – 10 часов. Повторное применение этого препарата допустимо через сутки после предыдущего.

Десмопрессин вводится внутривенно капельно, в дозе 0,3 мкг/кг в 50 – 100 мл физиологического раствора в течение 20 – 30 минут 1 раз в сутки, подкожно в аналогичной дозировке, либо интраназально в дозе 300 мкг (по 150 мкг в каждую половину носа). Индивидуальный ответ на применение ДДАВП у пациентов может значительно отличаться. После установления диагноза, пациентам, которые являются потенциальными кандидатами для терапии ДДАВП, целесообразно проводить анализ эффективности этого препарата, исследуя тест восстановления активности фВ и фVIII в крови через 60 мин. после введения и период полувыведения фВ и фVIII.

Применение ДДАВП более 1 – 2 дней подряд формирует тахифилаксию, и эффективность этого лечения снижается. Причина тахифилаксии – уменьшение количества, депонированного фВ.

Описан ряд побочных эффектов и осложнений лечения десмопрессином. Гиперемия лица, тахикардия, головная боль являются следствием вазомоторного действия препарата, чаще эти симптомы возникают при его внутривенном введении. Эти проявления можно уменьшить, продлив время введения препарата. Более серьезными осложнениями являются гипонатриемия и водная интоксикация, как следствие антидиуретического эффекта. Осложнения встречаются относительно редко, и для их профилактики рекомендуется во время лечения ограничивать объем принимаемой жидкости. Препарат не рекомендуется применять у детей до 3х лет.

Препараты фВ. Как правило, входят в состав концентратов фVIII. Могут применяться при всех типах бВ у детей любого возраста. Мы рекомендуем использование тех препаратов фVIII с фВ, эффективность которых у пациентов с бВ была доказана в клинических исследованиях.

У детей необходимо использовать очищенные вирусиноактивированные КфВ. В плановом порядке показано применение тех препаратов, у которых известно содержание фВ.

Для оказания экстренной гемостатической помощи, если препараты с известной активностью фВ отсутствуют, возможно использование других КфВ.

КфВ, не содержащие фVIII, могут применяться для ведения пациентов с бВ. Эти препараты показаны для длительной (постоянной) профилактической заместительной терапии или плановой краткосрочной заместительной терапии при предстоящем оперативном лечении, выполнении инвазивных манипуляций, перед началом менструаций.

В случае плановой краткосрочной заместительной терапии КфВ начинают вводить не менее чем за сутки до ожидаемого провоцирующего события.

Неочищенные препараты, содержащие фВ: криопреципитат и свежезамороженная плазма. Применение этих препаратов для коррекции активности фВ у детей с бВ не показано. Исключения составляют ситуации, при которых имеется угроза для жизни пациента, а другие препараты, содержащие фВ не доступны.

Расчёт дозы КфВ с известной активностью фВ:

У детей младшего возраста:

Доза (МЕ)= масса тела x (желаемый уровень фВ в % - базальный уровень фВ в %) x 0,75

У детей старшего возраста:

Доза (МЕ)= масса тела x (желаемый уровень фВ в % - базальный уровень фВ в %) x 0,5.

При использовании препаратов КфВ с неопределённой активностью фВ расчёт необходимо проводить по фVIII и увеличивать дозу на 20% – 50%.

Особенности использования КфВ.

При расчете необходимой дозы учитывать содержание препарата в 1 флаконе. Учитывая высокую стоимость препаратов КфВ, всё содержимое флакона вводится пациенту без остатка. При этом минимально необходимое рассчитанное количество препарата округляется в большую сторону. Исключение возможно при лечении детей первого года жизни.

Принципы проведения заместительной терапии.

Заместительная терапия для профилактики и остановки острых кровотечений.

Выбор препаратов:

- У детей до 3 лет применяют КфВ. При недостаточной эффективности, помимо КфВ при 3 или 1 типе показано введение концентрата тромбоцитов.
- У детей старше 3 лет.
 - В таблице 2 представлены рекомендации по выбору препарата при незначительных геморрагических проявлениях, требующих одно-, максимум двукратного лечения:
 - ушибы,
 - неглубокие раны,
 - начинающиеся маточные кровотечения,
 - носовые кровотечения,
 - признаки начинающихся гематом мягких тканей конечностей,
 - физиологическое выпадение зубов,
 - кровотечения при небольших травмах слизистой рта или носа,
 - При более значимых проявлениях показаны препараты КфВ:

- гемартрозы,
- тяжелые травмы,
- кишечные кровотечения,
- массивные гематомы мягких тканей,
- кровоизлияния в ЦНС,
- кровоизлияния и кровотечения в органы грудной клетки,
- кровотечения в брюшную полость, гематомы органов брюшной полости,
- кровоизлияния в другие жизненно-важные органы
- недостаточная эффективность от ДДАВП

Таблица 2.

Выбор препаратов для проведения гемостатической терапии у детей старше 3 лет.

Тип бВ	Основной препарат	Дополнительный препарат
1 хорошо реагирующие на ДДАВП	ДДАВП	КфВ
1 плохо реагирующие на ДДАВП	КфВ	Тромбоконцентрат
2А	КфВ	ДДАВП
2В	КфВ	
2М	КфВ	
2N	КфВ	
3	КфВ	Тромбоконцентрат

Лечение отдельных проявлений

В таблице 3 представлены рекомендации по дозам препаратов фVIII с фВ для лечения различных кровотечений.

Таблица 3.

Уровень активности и длительность терапии, минимально необходимые для лечения различных геморрагических проявлений

Проявления (причины)	Доза (МЕ/кг)	Длительность (дни)	Требуемая активность (%)

Спонтанные и посттравматические кровотечения	20 - 40	1 раз в 1 – 2 дня до момента рубцевания раны	Более 30 - 50
Желудочно-кишечный тракт, маточные кровотечения, гемартрозы	20 - 40	1 раз в 1 – 3 дня до момента прекращения кровотечения, рубцевания язв, прекращения менструации, купирования признаков воспаления	Более 30 - 50
Глубокие раны, экстракция зубов	20 - 40	Разово, при необходимости повторять до момента заживления 1 раз в 1 – 2 дня	30 – 50
Хирургические вмешательства и тяжёлые травмы <ul style="list-style-type: none"> ▪ перед операцией (начальная) 50 ▪ после операции (поддерживающая) 50 	50	За 1 час до начала операции (каждые 12 – 24 часа)	50 – 80 не менее 50 на протяжении 5 – 7 дней, при необходимости дольше
Небольшие травмы, инвазивные манипуляции	20 - 40	разово	30 - 50

Дозы, кратность и длительность лечения должны быть увеличены, если эффективность гемостатической терапии недостаточна.

При лечении отдельных проявлений, показано проведение дополнительных гемостатических мероприятий (применение ингибиторов фибринолиза, концентрата тромбоцитов, местных гемостатических препаратов, хирургических методов гемостаза).

Кратковременная профилактическая заместительная терапия показана при рецидивирующих геморрагических проявлениях. Длительность определяется характером проявлений. Наиболее частые причины: маточные кровотечения, носовые кровотечения, хроническая патология желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, при которой высок риск кровотечения.

Заместительная терапия для профилактики поражения опорно-двигательного аппарата

Показания:

- 3 тип бВ
- повторное кровоизлияние в сустав при других типах бВ

Особенности:

- Проводится непрерывно.
- Доза и кратность могут увеличиваться при развитии интеркуррентных заболеваний, для профилактики кровотечений при травмах и инвазивных манипуляциях.
- Требуется регулярного клинического и лабораторного контроля (см раздел «Лабораторный контроль эффективности терапии»)

Показания и сроки начала:

- 1) 3 тип бВ. Начало после однократного эпизода гемартроза. Длительность – пожизненно (неопределенно долго).
- 2) Другие типы бВ. Начало сразу после 1 – 2 эпизода гемартроза.

Схема первичной профилактической заместительной терапии.

20 – 40 МЕ/кг КфVIII с фВ 1 раз в 2 – 3 дня, либо 3 раза в неделю.

Другие гемостатические препараты.

Концентрат тромбоцитов. Применяется с гемостатической целью у пациентов с 3, тяжёлым 1 типами бВ при недостаточном эффекте от адекватной дозы КфВ.

III. Организация лечения пациентов с гемофилией и болезнью Виллебранда

Комплексный подход к лечению пациентов с бВ улучшает физическое и психологическое здоровье, качество жизни, снижает частоту развития осложнений и смертность.

Наблюдение и лечение пациентов с гемофилией и бВ должно проводиться группой специалистов различного профиля, в том числе гематологом, педиатром, ортопедом, стоматологом, физиотерапевтом, врачом ЛФК, гинекологом и психологом, имеющими опыт работы с этой категорией больных.

Частота осмотра пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должна быть не менее 2 раз в год. Остальными специалистами – не менее 1 раза в год.

Наблюдение больных должно быть привязано к специализированному центру. Независимо от модели, у пациента или врачей, к которым он обращается круглосуточно должна быть возможность контакта с гематологами, имеющими опыт лечения этой категории больных.

Факторы, лимитирующие проведение профилактической заместительной терапии и выбор схемы

Венозный доступ. Проведение заместительной профилактической терапии предъявляет высокие требования к состоянию венозного доступа. У части детей раннего и младшего возраста вены не позволяют проводить регулярные введения препаратов, что осложняет ведение больных. При необходимости проведения регулярной заместительной терапии возможно применение постоянных подкожных катетеров (портов).

Комплаентность пациентов и их родителей. Подразумевает набор условий, позволяющих проводить данный вид лечения. Учёт комплаентности необходим, поскольку участие родителей и пациентов в проведении постоянной профилактической заместительной терапии очень велико.

Клинические критерии эффективности профилактической заместительной терапии

- Отсутствие кровоизлияний в суставы
- Отсутствие признаков синовита
- Отсутствие частых значимых геморрагических проявлений, требующих дополнительной специфической заместительной терапии

Лабораторные тесты для контроля эффективности лечения.

При лечении пациентов с гемофилией и бВ необходимо учитывать, что используемые препараты изменяют активность фВ, фVIII в крови. Поэтому необходимо контролировать уровень обоих показателей.

Анализируется активность и антиген фВ и активность ф VIII.

Используются тесты:

- Остаточная активность.
- Тест восстановления. Показывает на сколько поднимается активность фактора после введения известной дозы из расчета на кг массы тела пациента. Для этого образцы отбирают до введения и через 15 – 30 мин. после введения фактора. результат рассчитывается по формуле:

Восстановление = масса тела x (активность после введения – активность до введения) /доза препарата

Где: масса тела выражается в кг, активность – в % или МЕ в дл, доза в МЕ.

- Построение фармакокинетической кривой с определением периода полувыведения и клиренса. Проводится путем многократного отбора образцов на протяжении 1 – 5 дней. Конкретная схема зависит от задач анализа.

Сопутствующая терапия

Десмопрессин

Применение десмопрессина может поднимать активность фактора VIII у пациентов с легкой гемофилией А и бВ. Рекомендовано внутривенное или подкожное введение в разовой дозе 0,3 мкг/кг. Возможно использование специального назального спрея. Разовая доза - 300 мкг. (Уровень доказательности 3).

Применение возможно у детей старше 4 лет.

Препарат вводится однократно, при повторном введении возможно развитие тахифилаксии. Имеется большая индивидуальная вариабельность ответа на введение десмопрессина. Поэтому, перед его использованием необходимо выполнить тест восстановления, для оценки индивидуальной реакции (анализ активности ф. VIII до и через 1 час после введения терапевтической дозы десмопрессина).

Ингибиторы фибринолиза аминокaproновая кислота и транексамовая кислота используется как дополнение к специфической заместительной терапии гемофилии и бВ. Наиболее эффективно при кровотечениях из ран слизистых оболочек и нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта. Может использоваться для лечения кровотечений других локализаций.

Аминокaproновая кислота применяется внутривенно капельно или перорально из расчёта 50 – 100 мг/кг (не более 5 г.) каждые 6 – 8 часов.

Транексамовая кислота применяется с сопоставимой эффективностью внутривенно или перорально из расчёта 25 мг/кг 1 – 3 раза в день.

Допустимо местное применение этих препаратов при кровотечениях со слизистой полости рта.

Применение этих препаратов не требует лабораторного контроля.

ЗАПРЕЩЕНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ПОЧЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ.

Местные гемостатические препараты

При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран показано использование местных гемостатических препаратов: фибринового клея, гемостатической губки и др. Эти препараты применяются совместно с заместительной терапией и призваны оптимизировать местный гемостатический эффект.

Домашнее лечение

Принцип домашнего лечения подразумевает немедленный доступ к концентратам факторов свертывания крови. Домашнее лечение позволяет обеспечить оптимальные сроки для проведения заместительной терапии. Как следствие – уменьшить выраженность нарушений, сроки восстановления и значительно сократить частоту и длительность госпитализации для лечения осложнений бВ.

При ведении пациентов с гемофилией и бВ, всегда, когда возможно должен применяться принцип домашнего лечения. Пациенты, находящиеся на домашнем лечении имеют значительно больше возможностей для ведения активного образа жизни, лучшие показатели социальной и психологической адаптации, более высокое качество жизни.

Современные препараты факторов свертывания крови как для заместительной, так и для шунтирующей терапии приспособлены для использования в рамках домашнего лечения.

Домашнее лечение должно обеспечиваться специалистами команды комплексной помощи пациентам с гемофилией или бВ, в первую очередь гематологом. Однако применение этого принципа требует обучения пациента и членов его семьи.

Наиболее значимым препятствием к применению принципа домашнего лечения является обеспечение адекватного венозного доступа и возможность внутривенного введения препарата у пациентов, при невозможности использования десмопрессина. Поэтому, в случае, если члены семьи ребенка или сам ребенок, больной гемофилией или бВ не могут овладеть техникой внутривенных инъекций, необходимо обеспечить возможность проведения заместительной терапии сотрудниками ближайших медицинских учреждений.

В семьях, где проводится домашнее лечение, должен вестись дневник с регистрацией следующих данных:

- Дата введения препарата
- Название и серия препарата
- Введенная доза
- Причина введения
- Если препарат использован для лечения кровотечения, необходимо оценивать эффект от его введения

Противопоказания для домашнего лечения. Лечение в домашних условиях невозможно при развитии угрожающих кровотечений и кровоизлияний:

- Внутричерепное кровоизлияние
- Кровотечение из желудочно-кишечного тракта
- Массивные гематомы мягких тканей
- Кровоизлияние в глаз
- Почечное кровотечение

- Забрюшинная гематома
- Любые угрожающие кровотечения и кровоизлияния, и геморрагические проявления, которые не останавливаются или рецидивируют после адекватной заместительной терапии

В этом случае, пациент должен как можно скорее обратиться к лечащему гематологу или в ближайшее медицинское учреждение для оценки состояния и оказания адекватной помощи.

Диспансерное наблюдение

Все пациенты, не зависимо от тяжести заболевания пожизненно находятся на диспансерном учёте.

Осмотр специалистами

- 1) Осмотр гематолога:
 - а) Дети с типом 3 и другими формами, требующими проведения заместительной терапии не менее 4 раз в год.
 - б) В остальных случаях - не реже 1 раза в год.
- 2) Осмотр ортопеда: всех пациентов с 3 типом, остальных – при наличии признаков поражения опорно-двигательного аппарата – не реже 1 раза в год
- 3) Осмотр стоматолога 2 раза в год
- 4) Осмотр врача ЛФК – не реже 1 раза в год.
- 5) Школа больных гемофилией и болезнью Виллебранда – 2 раза в год
- 6) Осмотр гинеколога (менструирующие девушки) – не реже 1 раза в год
- 7) Остальные специалисты – по показаниям

Лабораторные и инструментальные обследования

- 1) Клинический анализ крови с подсчётом тромбоцитов и ретикулоцитов – не реже 1 раза в год
- 2) Биохимический анализ крови с определением маркёров поражения печени и обмена железа – не реже 1 раза в год
- 3) Анализ маркёров гемотрансмиссивных инфекций: гепатита В, С, ВИЧ, возможно других и гепатита А – не реже 1 раза в год
- 4) Анализ активности фV и фVII, фIX:
 - 1 раз в 1 – 3 года
 - Перед плановым оперативным лечением или инвазивными манипуляциями
- 5) Анализ показателей фармакокинетики фV и фVIII:
 - При назначении постоянной профилактики 1 раз в 1 – 3 года
 - Перед плановым оперативным лечением

- Перед назначением десмопрессина

Отношение к плановому хирургическому лечению

Риск планового хирургического вмешательства при достаточном обеспечении препаратами для специфической заместительной терапии незначительно превышает таковой у здоровых. Плановое хирургическое лечение не противопоказано, однако в каждом случае вопрос решается индивидуально.

Проведение планового хирургического лечения допустимо только при наличии всего необходимого объема препарата и возможности лабораторного клинического контроля эффективности гемостаза.

Перед плановым хирургическим вмешательством необходимо:

- Проверить пациента на наличие ингибитора (при 3 типе)
- Провести анализ фармакокинетических показателей

При проведении хирургического лечения необходимо проводить максимально тщательный механический (хирургический) гемостаз. При выборе методов хирургического лечения необходимо учитывать это требование и возможность минимализации операционной раны.

У пациентов с сомнительным диагнозом, оперативное лечение допустимо проводить без предшествующей заместительной терапии. При этом необходимо динамическое наблюдение гематолога для оперативного решения вопроса о назначении заместительной терапии в случае развития кровотечения. Исключение составляют операции с высоким риском кровотечения, когда вопрос о заместительной терапии должен решаться индивидуально.

Нежелательная медикаментозная терапия

Пациентам с гемофилией нежелательно применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови. Применение антикоагулянтов и дезагрегантов может привести к тяжёлым геморрагическим проявлениям. Возможность их применения необходимо согласовывать с гематологом. В этом случае, пациентам необходимо проводить специфическую заместительную терапию по профилактическим схемам.

Однако развившийся тромбоз может потребовать применения антикоагулянтов. Предпочтение надо отдавать препаратам кратковременного действия. Каждый раз необходимо анализировать соотношение пользы и риска от применения антикоагулянтов и дезагрегантов.

Вакцинация Пациенты с гемофилией и бВ могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутривенным. (Уровень доказательности 4). Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы.

- Вакцинация проводится по обычной схеме.
- Помимо стандартных, рекомендуется привить от гепатита А до достижения 6 – 7 лет.
- У детей с типом 3 бВ необходимо перед инъекцией ввести КфВ в дозе 10 – 30 МЕ/кг разово.

Возможность пребывания в организованном коллективе

Как правило, все дети могут посещать школу. Однако, каждый раз вопрос должен решаться индивидуально с учётом особенностей ребёнка родителями (опекунами) и лечащим гематологом.

Во всех случаях администрация детского учреждения должна быть предупреждена о диагнозе ребёнка и иметь выписку с рекомендациями от лечащего гематолога.

Санаторно-курортное лечение

Детям с поражением опорно-двигательного аппарата показано санаторно-курортное лечение в санаториях ортопедического профиля, особенно в условиях морских курортов. Наиболее эффективна бальнеотерапия и ЛФК.

Физическая активность

Достаточная физическая активность необходима пациентам с гемофилией для адекватного развития опорно-двигательного аппарата, нервной системы, поддержания общего здоровья организма и самоуважения пациента. Акцент необходимо делать на укрепление силы мышц, разработку координации движения и общую физическую активность.

У пациентов с гемофилией и бВ, особенно страдающих значимыми нарушениями функции опорно-двигательного аппарата восстановление адекватной физической активности способствует нормализации плотности костной ткани и улучшению состояния суставов.

При выборе занятий необходимо учитывать физическое состояние пациента, его подготовленность, индивидуальные предпочтения и интересы и доступность. Предпочтение надо отдавать таким видам, как бадминтон, плавание, гребля, стрельба из лука, настольный теннис, парусный спорт, гольф и др. Осторожно надо относиться к велоспорту, лыжам,

конькам, играм с нетяжелым мячом. Такие занятия требуют достаточного гемостатического обеспечения. Наиболее опасны контактные виды единоборств, горные виды спорта, футбол, хоккей, регби. Эти виды сопряжены с высоким риском травм, опасных для жизни.

Пациенты с имеющимися нарушениями опорно-двигательного аппарата должны проходить курсы лечебной физкультуры. В разработке курса должны принимать участие специалисты ЛФК совместно с гематологами, имеющие опыт лечения этой категории больных.

Обучение пациентов и членов их семей

Обучение пациентов и членов их семей – необходимое условие обеспечения адекватной помощи таким больным. Обучение начинается сразу после установления диагноза и проводится на постоянной основе врачами и медицинскими сестрами центра, в котором наблюдается пациент.

Обучение проводится индивидуально при посещении центра и в рамках школы больного гемофилией и бВ.

Основные направления обучения пациента и членов его семьи:

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

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

Список литературы, использованной при составлении рекомендаций.

1. Hemophilia. Second edition. Erik Berntorp (editor), Jan Astermark, Stefan Lethagen, Karin Lindvall, Rolf Ljung, Marianne Mikaelsson, Claes Petersson. 2004. Octafarma Nordic AB, Stockholm, Sweden.
2. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 3, 2006, с. 18 – 74.
3. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. www.WFH.org.
4. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*. Volume 149, Issue 4, pages 498–507,
5. Collins Peter W, Chalmers E, Daniel P. Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *British Journal of Haematology*. January 2013. Volume 160, Issue 2, pages 153–170.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
7. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
8. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
9. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21 (7):615-9.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. Электронный источник:http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf (Accessed September 4, 2011).
12. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
13. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of

- prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
14. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be start at an early age but can be individualize. *Br J Haematol* 1999; 105:1109-13.
 15. Castaman G Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. *Blood Transfus.* 2011; 9: pp. 9-13
 16. Federici AB. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease. *Blood Transfus* 2008; 6 (Suppl 2): pp. 26-32
 17. Federici AB, Berntorp E, Lee CA. The 80th anniversary of von Willebrand disease: history, management, research. *Haemophilia* 2006; 12: 563-72.
 18. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease. A report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2103-14.
 19. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM. Guidelines for the diagnosis and management of VWD in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607-21.
 20. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *ASH Education Book* vol. 2009 no. 1 106-112
 21. Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. *ASH Education Book* vol. 2012 no. 1 161-167
 22. Kasper CK. von Willebrand disease. 2008. Электронный источник: www.wfh.org.