

РУКОВОДСТВО ВФГ по ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ

3-е издание

© 2020 World Federation of Hemophilia. *Haemophilia* © 2020 John Wiley & Sons Ltd

Как правильно оформить ссылку на данную публикацию: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

Для получения разрешения на перепечатку, дальнейшее распространение или перевод настоящей публикации просим связаться с отделом «Исследования и образование».

По вопросам относительно «Руководства по лечению» просим связываться с нами по адресу: TreatmentGuidelines@wfh.org

Внимание: настоящий материал предлагается исключительно в целях общего информирования. Всемирная федерация гемофилии не выступает в поддержку отдельных лекарственных препаратов или производителей. Любые упоминания названий препаратов не означают их одобрения со стороны ВФГ. Всемирная федерация гемофилии не является органом государственного регулирования, а потому не может давать рекомендаций относительно безопасности производства конкретных препаратов крови. Что касается рекомендаций по тому или иному препарату, то регуляторный орган в конкретной стране должен вынести свое определение на основании внутреннего законодательства, политики национального здравоохранения и передового клинического опыта.

ВФГ выражает благодарность Ольге Минюк и Юлии Кривкиной за перевод данного «Руководства» на русский язык, а Татьяне Полянской и Наталии Полищук - за редакторскую правку выполненного перевода.

World Federation of Hemophilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
www.wfh.org

1.1 ПУБЛИКАЦИЯ-ПРИЛОЖЕНИЕ

Руководство ВФГ по лечению гемофилии, 3-е издание

Alok Srivastava¹ (Алок Шривастава) | Elena Santagostino² (Елена Сантагостино) | Alison Dougall³ (Элисон Дугалл) | Steve Kitchen⁴ (Стив Китчен) | Megan Sutherland⁵ (Меган Сазерланд) | Steven W. Pipe⁶ (Стивен В. Пайп) | Manuel Carcao⁷ (Мануэль Каркао) | Johnny Mahlangu⁸ (Джонни Махлангу) | Margaret V. Ragni⁹ (Маргарет В. Рагн) | Jerzy Windyga¹⁰ (Джерзи Виндига) | Adolfo Llinás¹¹ (Адольфо Ллинас) | Nicholas J. Goddard¹² (Николас Дж. Годдард) | Richa Mohan¹³ (Рича Мозн) | Pradeep M. Poopoose¹⁴ (Прадип М. Пуннус) | Brian M. Feldman¹⁵ (Брайан М. Фельдман) | Sandra Zelman Lewis¹⁶ (Сандра Зельман Льюис) | H. Marijke van den Berg¹⁷ (Х. Марийке ван ден Берг) | Glenn F. Pierce¹⁸ (Гленн Ф. Пиэрс) | от лица экспертов-создателей и соавторов* «Руководства ВФГ по лечению гемофилии»*

- ¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллур, Индия
- ² Центр гемофилии и тромбоза A. Bianchi Bonomi, IRCCS Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Милан, Италия; и Соби, Базель, Швейцария
- ³ Факультет специализированной детской и взрослой стоматологии, школа стоматологии, Дублинский Тринити-Колледж, Дублинская университетская стоматологическая клиника, Дублин, Ирландия
- ⁴ Отделение коагулологии, Шеффилдский центр гемофилии и тромбоза, Шеффилдские клинические больницы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания
- ⁵ Клинические больницы Доверительного фонда национальной службы здравоохранения, Манчестерский университет, Манчестер, Великобритания
- ⁶ Кафедры педиатрии и патологии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, штат Мичиган, США
- ⁷ Кафедра педиатрии, университет Торонто, факультет гематологии/онкологии, детская больница «Sick Children», Торонто, Онтарио, Канада
- ⁸ Факультет молекулярной медицины и гематологии, Витватерсрандский университет, Национальная медицинская лабораторная служба, Йоханнесбург, ЮАР
- ⁹ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США
- ¹⁰ Отделение гемостатических нарушений и терапии, Лаборатория гемостаза и метаболических нарушений, Институт гематологии и трансфузиологии, Варшава, Польша
- ¹¹ Fundacion Santa Fe de Bogota и Universidad de los Andes, Богота, Колумбия
- ¹² Отделение травматологии и ортопедии, Королевская общедоступная клиническая больница «Royal Free», Лондон, Великобритания
- ¹³ Общество исследований и разработок «Empowering Minds», Нью-Дели, Индия
- ¹⁴ Кафедра ортопедии, Христианский медицинский колледж, Веллур, Индия
- ¹⁵ Подразделение ревматологии, кафедра педиатрии, университет Торонто, детская больница, Торонто, Онтарио, Канада
- ¹⁶ EBQ Consulting, LLC, Нортбрук, штат Иллинойс, США
- ¹⁷ Фонд исследования гемофилии PedNet, Барн, Нидерланды
- ¹⁸ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

Почтовый адрес: Всемирная федерация гемофилии, 1425 boul. René-Lévesque Ouest, Suite 1200, Монреаль, Квебек, H3G 1T7, Канада.

Эл. почта: TreatmentGuidelines@WFH.org

* Abdelaziz Al Sharif (Абдельазиз Аль Шариф, Амман, Иордания), Manuel A. Vaarslag (Мануэль А. Ваарслаг, Беммел, Нидерланды), Lisa Bagley (Лиса Бэгли Лондон, Великобритания), Erik Bertorp (Эрик Берторп, Центр тромбоза и гемостаза в Мальме, Лундский университет, Мальме, Швеция), Greig Blaney (Грейг Блейми, Клиника коагулопатий взрослых, Виннипегский научно-медицинский центр, Виннипег, Манитоба, Канада), Mark Brooker (Марк Брукер, бывш. сотрудник Всемирной федерации гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада), Francisco de Paula Carreta (Франциско де Паула Карета, факультет фармакологии и питания, Федеральный университет Эспириту Санту Аллегре, Эспириту-Санту, Бразилия), Kim Chew (Ким Чу, Куала-Лумпур, Малайзия), Donna Coffin (Донна Коффин, Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада), Carlos D. De Brasi (Карлос Д. Де Брази, Instituto de Investigaciones Hematológicas и Instituto de Medicina Experimental, CONICET - Academia Nacional de Medicina, Буэнос-Айрес, Аргентина), Piet de Kleijn (Пит де Клейн, Van Creveldkliniek, университетская клиника Утрехта, Утрехт, Нидерланды), Gerard Dolan (Джерард Долан, больницы Гая и Святого Фомы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания), Vincent Dumez (Винсент Дюмес, Центр компетенций по сотрудничеству с пациентами и общественностью, Монреальский университет, Монреаль, Квебек, Канада), Gaetan Dupont (Гаэтан Дюпорт, Лион, Франция), Carmen Escuriola Ettingshausen (Кармен Эскуриола Эттингсхаузен, Центр гемофилии Рейн Майн, Франкфурт-Мерфельден, Германия), Melanie M. Golob (Мелани М. Голоб, EBQ Consulting, LLC, Олмпит, штат Вашингтон, США), Emma Guider (Эмма Гуйдер, Тунисский университет Эль-Манар, Больница им. Азизы Отмана, Тунис, Тунисская республика), Lucy T. Henry (Люси Т. Генри, Оттава, Онтарио, Канада), Debbie Hut (Дебби Хам, Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада), Mathieu Jackson (Мэтью Джексон, Центр компетенций по сотрудничеству с пациентами и общественностью, Монреальский университет, Монреаль, Квебек, Канада), Radoslaw Kaszmarek (Радослав Казмарек, факультет педиатрии, Медицинский институт университета Индианы, Индианаполис, штат Индиана, США), Kate Khair (Кейт Кейр, детская больница «Great Ormond Street», Лондон, Великобритания), Barbara A. Konkle (Барбара А. Конкл, Лаборатория анализов крови «Northwest» и кафедра гематологии, Вашингтонский университет, Сиэтл, штат Вашингтон, США), Rolf C. R. Ljung (Рольф Ц. Р. Льюнг, факультет клинической медицины - Педиатрия, Лундский университет, Лунд, Швеция), Sílma A. de Lima Montalvão (Сильмара А. де Лима Монтальвайо, INCT do Sangue Hemocentro, Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия), Augustas Nedzinskas (Аугустас Недзинскас, Арёгала, Литва), Sonia O'Hara (София О'Хара, HCD Economics, Честер, Великобритания), Margaret C. Ozelo (Маргарет К. Озело, INCT do Sangue Hemocentro, Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия), Gianluigi Pasta (Джанлуиджи Паста, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Павия, Италия), David Enrique Preza Hernández (Давид Энрике Преза Эрнандес Мехико, Мехико), Bradley Rayner (Брэдли Рейнер, Кейптаун, ЮАР), Fiona Robinson (Фиона Робинсон, Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада), R. Sathyanarayana (Р. Сатьянараянан, Ченнаи, Индия), Thomas J. Schofield (Томас Дж. Шюфилд, EBQ Consulting, LLC, Санта-Моника, штат Калифорния, США), Andrew Selvaggi (Эндрю Селваджи, Мельбурн, Австралия), Shrimati Shetty (Шримати Шетти, ICMR-Национальный институт иммуногематологии, больница КЕМ, Мумбай, Индия), Maura Sostack (Маура Состак, EBQ Consulting, LLC, Филадельфия, штат Пенсильвания, США), Alison Street (Элисон Стрит, Университет Монаш, Мельбурн, Австралия), Ekawat Suwataroj (Экават Сувантарой, Банкок, Таиланд), Claude Tayou Tagny (Клод Таюу Тани, Отделение гематологии, университет Юнде и университетская клиника Юнде, Юнде, Камерун), Pierre Toulon (Пьер Тулон, Université Côte d'Azur and Hôpital Pasteur - CHU Nice, Ницца, Франция).

АННОТАЦИЯ

Вашему вниманию предлагается обновлённое издание «Руководства Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) по лечению гемофилии». Оно выходит в свет в особый период эволюции диагностики и лечения этого заболевания. Со времени публикации второго издания в 2012 г. были достигнуты впечатляющие результаты по усовершенствованию некоторых аспектов лечения гемофилии. Они включают в себя генетическую диагностику наряду с применением инновационной терапии с помощью таких лекарственных препаратов, как фактор VIII (FVIII) и фактор IX (FIX) с удлинёнными периодами полувыведения, препарат на основе биспецифического антитела, а также лекарства, влияющие на гемостаз, которые в данный момент находятся на стадии клинической разработки. Всё вышеперечисленное позволяет добиться более эффективного поддержания гемостаза, чем это было возможно в прошлом. Уточнены параметры лабораторного контроля терапии, а профилактика теперь рассматривается в качестве единственного способа изменить естественный ход коагулопатии. Существуют высокоэффективные препараты лечения пациентов с ингибиторами. Оценка результатов с помощью валидированных клинометрических инструментов широко пропагандируется и применяется. Все эти достижения отражены в данном третьем издании «Руководства» ВФГ, включающем в себя новые главы, раскрывающие некоторые из

этих тем, наряду с новым разделом, посвящённым принципам оказания медицинских услуг, назначение которого – создать шаблон для разработки комплексной системы здравоохранения для лиц с гемофилией (ЛСГ), что включает адвокацию и обеспечение их полноправного участия в жизни общества. Все рекомендации, указанные в данном издании, были разработаны с использованием формализованной методологии, основанной на доказательствах и консенсусе. В этот процесс вовлекались многопрофильные медицинские работники (МР) и хорошо информированные ЛСГ. Настоящее «Руководство» в первую очередь предназначается для МР, но также может оказаться весьма полезным для ЛСГ, равно как и для организаций, осуществляющих адвокацию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

коагулопатии, гемофилия, руководство по лечению, инновационные гемостатические препараты, результаты, лечение

Настоящее третье издание «Руководства ВФГ по лечению гемофилии» было одобрено Азиатско-тихоокеанским обществом по тромбозам и гемостазу, Европейским консорциумом гемофилии и Национальным фондом гемофилии (США).

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ СО СТОРОНЫ ВФГ В ОТНОШЕНИИ ДАННОГО «РУКОВОДСТВА»

Всемирная федерация гемофилии (ВФГ) не оказывает предпочтения никакому конкретному лекарственному препарату или его производителю; любое упоминание наименования продукта не означает его поддержку со стороны ВФГ. ВФГ не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретные методы лечения для определённых пациентов. «Руководство» предназначено исключительно для общего информирования и основано на исследованиях популяционного уровня. «Руководство» не предназначено для лечения или ухода за каким-либо конкретным пациентом и не заменяет профессиональную медицинскую помощь, рекомендации лечащих врачей и/или сопроводительную документацию к лекарственным препаратам. Напротив, «Руководство» следует использовать для обучения и информирования при коллегиальном принятии решений пациентами, лицами, осуществляющими уход, и медицинскими работниками.

Помимо вышеуказанного, «Руководство» может оказаться неполным либо неточным вследствие того, что новые исследования, способы лечения, медицинские приборы и показания к применению могут быть соответственно опубликованы или одобрены после наступления крайнего срока для включения в настоящее «Руководство». Благодаря всестороннему и систематическому обзору литературы «Руководство» ВФГ по

доказательной клинической практике включает данные существующих рецензируемых коллегами публикаций. Несмотря на то, что эти работы соответствовали заданным критериям для включения в «Руководство», и что ВФГ сочло соответствующие научные данные наилучшей доказательной базой, существующей на момент разработки «Руководства» в целях общего клинического информирования, эти доказательства различаются по качеству и строгости методологии.

ВФГ и её должностные лица, комитеты, члены, сотрудники, а также авторы и рецензенты «Руководства» («Участники от ВФГ») не несут ответственности за точность или полноту сведений, а также не дают никаких гарантий, явных или скрытых. Помимо того, участники от ВФГ не несут ответственности за какой-либо ущерб (включая, в том числе, прямой, непрямой, побочный, штрафной, последующий ущерб), происходящий из использования, невозможности использования либо последствий использования любой из рекомендаций настоящего «Руководства», любых отсылок, указанных в «Руководстве», а равно материалов или процедур, содержащихся в «Руководстве», вне зависимости от используемой теории права и вне зависимости от того, была ли упомянута возможность подобного ущерба.

Оглавление

Введение	9	Носительницы гемофилии	18
Глава 1: Принципы оказания медицинской помощи	11	Хирургические операции и другие инвазивные процедуры	18
1.1 Принцип 1: Координация и обеспечение медицинского обслуживания при гемофилии на государственном уровне	11	Лечение сопутствующих заболеваний	18
Комплексная медицинская помощь при гемофилии ..	12	Медицинские аспекты старения.....	18
Сеть центров лечения гемофилии	12	Лечение гемотрансмиссивных инфекций	18
Национальный регистр пациентов.....	12	1.12 Принцип 12: Оценка исходов/результатов	19
Национальные либо региональные закупки препаратов для лечения гемофилии	12	Библиография	19
1.2 Принцип 2: Доступ к безопасным КФС, другим гемостатическим препаратам и методам излечения	13	Глава 2: Комплексное лечение гемофилии	21
Безопасные и эффективные КФС	13	2.1 Введение	21
Перспективные методы терапии и потенциальные методы излечения	14	Гемофилия А и В	21
1.3 Принцип 3: Услуги лабораторий и генетическая диагностика гемофилии	14	Клиническая диагностика	21
Лабораторная диагностика и тестирование	14	Кровотечения	22
Генетическая оценка гемофилии	14	Обучение пациентов/ухаживающих лиц	22
1.4 Принцип 4: Обучение и тренинги в лечении гемофилии	15	2.2 Комплексная терапия	22
Привлечение медицинских специалистов.....	15	Основные компоненты комплексной терапии	22
1.5 Принцип 5: Клинические и эпидемиологические исследования	15	Команда комплексной терапии	23
1.6 Принцип 6: Срочная и неотложная медицинская помощь при кровотечениях	16	Функции программы комплексной терапии	25
1.7 Принцип 7: Многопрофильное лечение гемофилии	16	2.3 Фитнесс и физическая активность	26
Самостоятельное лечение и расширение возможностей пациентов.....	16	2.4 Адьюнктивная терапия	27
Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую.....	16	2.5 Лечение на дому	28
1.8 Принцип 8: Регулярная заместительная терапия (профилактика)	17	Заместительная терапия фактором свёртывания.....	28
1.9 Принцип 9: Лечение пациентов с ингибиторами ..	17	Новые виды гемостатических препаратов	28
1.10 Принцип 10: Лечение поражений опорно-двигательного аппарата	17	Самостоятельное лечение	29
1.11 Принцип 11: Лечение отдельных нарушений и сопутствующих заболеваний	18	Устройства центрального венозного доступа	30
		2.6 Обезболивание	31
		Боль, вызываемая проникновением в вену.....	31
		Боль, вызванная кровоизлиянием в суставы или мышцы	31
		Постоперационная боль.....	31
		Боль, вызываемая хронической гемофилической артропатией.....	32
		Зубная боль.....	32
		2.7 Стоматологический уход и лечение	32
		Уход за полостью рта.....	33
		Стоматологическая хирургия и инвазивные процедуры	33
		2.8 Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую	35
		Библиография	36

Глава 3: Лабораторная диагностика и контроль.....	39	5.5 Другие плазматические препараты	73
3.1 Введение	39	Свежезамороженная плазма (СЗП)	73
3.2 Лабораторная диагностика системы гемостаза.....	39	Криопреципитат	74
Принципы диагностики	39	5.6 Другие фармакологические возможности.....	74
Технические аспекты.....	39	Десмопрессин	74
Контроль после инфузии FVIII/FIX.....	44	Транексамовая кислота	76
Квалифицированный персонал.....	49	Эпсилон-аминокапроновая кислота	76
3.3 Использование надлежащего оборудования и реагентов	49	5.7 Терапия нефакторными препаратами.....	77
Оборудование.....	49	Объяснение и механизмы действия	77
Реагенты	50	Терапия с помощью замены	77
3.4 Обеспечение качества.....	50	Препараты, влияющие на гемостаз.....	77
Внутренний контроль качества.....	50	Библиография.....	78
Внешняя оценка качества.....	50	Глава 6: Профилактика при гемофилии	81
Библиография.....	51	6.1 Введение	81
Глава 4: Генетическая оценка.....	55	Заместительная терапия фактором со стандартным периодом полувыведения	82
4.1 Введение	55	Заместительная терапия фактором удлинённого периода полувыведения	82
4.2 Показания для генетической оценки	56	Нефакторная заместительная терапия	82
4.3 Стратегия генетического тестирования пробандов.....	58	Основные определения и концепции профилактики с помощью КФС	82
4.4 Методы генетической оценки.....	58	Постановка на профилактику: время и подход.....	82
4.5 Классификация и описание вариаций	60	Интенсивность профилактики.....	84
4.6 Отчёты с интерпретацией результатов	60	6.2 Преимущества профилактики.....	84
4.7 Стратегия действий в случаях, когда обуславливающая вариация не обнаружена	61	Профилактика с использованием концентратов фактора свёртывания.....	84
4.8 Обеспечение качества.....	62	Профилактика с использованием нефакторной заместительной терапии	84
Библиография.....	63	6.3 Профилактика при помощи фактора со стандартным периодом полувыведения.....	85
Глава 5: Гемостатические препараты	66	Время введения доз КФС СПП	85
5.1 Введение	66	6.4 Профилактика фактором с удлинённым периодом полувыведения.....	85
5.2 Выбор препарата	66	Период полувыведения/полного выведения	85
Безопасность и качество	67	Дозировка.....	86
Эффективность.....	68	Кратность введения	86
5.3 Концентраты фактора свёртывания (КФС)	68	Время введения доз КФС УПП	86
КФС FVIII.....	68	6.5 Профилактика нефакторным заместительным препаратом	87
КФС FIX.....	69	6.6 Фиксированные/не индивидуализированные режимы профилактики фактором	88
Препараты с удлинённым периодом полувыведения	71	«Шаблонные» режимы профилактики фактором СПП	88
5.4 Препараты шунтирующего действия.....	72	6.7 Индивидуализированные режимы профилактики фактором.....	89
Рекомбинантный активированный фактор VIIa (rFVIIa).....	72	Переменные, влияющие на фенотип кровотечений .	91
Активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК).....	73		

6.8	Соблюдение режима лечения и обучение пациента/ухаживающего лица	92	Генетические и внешние факторы риска	110
6.9	Финансовые аспекты профилактического лечения	92	Частота развития ингибиторов	111
6.10	Профилактика низкими дозами у пациентов с ограниченным доступом к КФС	93	Бремя болезни	111
6.11	Новые определения профилактики	93	Лечение кровотечений	111
6.12	Вопросы для дальнейшего научного изучения	93	Варианты терапии у пациентов с ингибиторами к FVIII	112
	Библиография	94	Хирургические и иные инвазивные процедуры	114
			Индукция иммунной толерантности	115
			Профилактика фактором VIII после индукции иммунной толерантности	116
			Смена препарата	117
	Глава 7: Лечение кровотечений различной локализации	96	8.4 Гемофилия В и ингибиторы к FIX	117
7.1	Введение	96	Генетические и внешние факторы риска	117
	Образовательная работа с пациентом/ухаживающим лицом	97	Частота развития ингибиторов	117
7.2	Кровоизлияния в суставы	97	Бремя болезни	117
	Заместительная терапия факторами свертывания крови	97	Лечение кровотечений	118
	Лечение боли	98	Варианты терапии у пациентов с ингибиторами к FIX	118
	Адъюнктивная терапия	98	Индукция иммунной толерантности	119
	Лечебная физкультура и реабилитация	99	Профилактика FIX после индукции иммунной толерантности	120
	Артроцентез (пункция сустава)	100	Хирургические и инвазивные процедуры	120
7.3	Кровоизлияния в центральную нервную систему и внутричерепные	100	Смена препарата	120
7.4	Кровоизлияния в области шеи/горла	101	Библиография	121
7.5	Желудочно-кишечные/брюшинные кровотечения	101	Глава 9: Отдельные аспекты лечения	123
7.6	Почечные кровотечения	102	9.1 Введение	123
7.7	Офтальмологические кровоизлияния	102	9.2 Носительницы	123
7.8	Кровоизлияние в ротовую полость	103	Наследование гемофилии	123
7.9	Эпистаксис	104	Уровни фактора у носительниц	124
7.10	Резаные раны и ссадины	104	Определение уровня фактора у носительниц	124
7.11	Кровоизлияния в мягкие ткани	106	Симптомы кровоточивости	124
7.12	Сложившаяся практика заместительной терапии КФС	106	Генетическое консультирование	124
	Библиография	106	Психосоциальная поддержка	125
			Генетическое тестирование	125
			Пренатальная диагностика	125
			Планирование беременности и дородовой медицинской помощи	125
			Схватки и родоразрешение	125
			Послеродовое медицинское обслуживание	126
			Лабораторная диагностика у новорожденных	126
			Ведение пациенток с выкидышем	126
	Глава 8: Ингибиторы к фактору свертывания	108	9.3 Обрезание	127
8.1	Введение	108	9.4 Вакцинация	128
	Образовательная работа с пациентами/ухаживающими лицами	108	9.5 Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры	128
8.2	Скрининг на наличие ингибитора	109	9.6 Половая сфера	131
8.3	Гемофилия А и ингибиторы к FVIII	110		

9.7 Психосоциальные вопросы	131	Глава 11: Оценка результатов	157
9.8 Сопутствующие заболевания	132	11.1 Введение	157
Рак/злокачественные новообразования.....	132	Задачи оценки результатов	157
Острое нарушение мозгового кровообращения/ инсульт	133	11.2 Оценка результатов при гемофилии	157
Фибрилляция предсердий	133	Частота кровотечений.....	158
Венозная тромбоземболия/тромбоз.....	134	Оценка боли при гемофилии.....	158
Метаболический синдром	135	Домены оценки влияния кровотечений на опорно- двигательную и другие системы организма	158
Сахарный диабет	136	11.3 Структуры и функции организма	159
Заболевания почек.....	136	Рекомендованные измерения структур и функций организма при гемофилии	161
Остеопороз	137	11.4 Активность и участие	161
Дегенеративное заболевание суставов	137	Инструменты, рекомендуемые для измерения активности и участия.....	161
9.9 Медицинские аспекты старения.....	137	11.5 Факторы среды и личностные факторы	164
Гипертензия	137	Факторы среды	164
Атеросклеротическая болезнь сердца.....	138	Личностные факторы.....	164
Психосоциальные аспекты старения	139	11.6 Экономические факторы.....	164
Библиография.....	140	Прямые затраты.....	164
Глава 10: Поражения опорно-двигатель- ного аппарата.....	143	Косвенные затраты	164
10.1 Введение	143	11.7 Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья	165
Образовательная работа с пациентом/ ухаживающим лицом.....	143	Наиболее часто используемые инструменты оценки качества жизни, обусловленного здоровьем	165
10.2 Синовит	143	11.8 Результаты, сообщаемые пациентами	165
Лечение хронического синовита.....	144	11.9 Базовый набор средств измерения для использования в клинической практике либо исследованиях	166
10.3 Гемофилическая артропатия	146	Библиография.....	166
Лечение хронической гемофилической артропатии	146	Глава 12: Методология.....	169
10.4 Кровоизлияния в мышцы	147	12.1 Общие сведения	169
Заместительная терапия фактором свертывания....	148	12.2 Методология	169
Клинический мониторинг и тактика лечения	148	Состав коллегий: структура и анализ	170
Компартмент-синдром.....	148	Процесс работы коллегии и надзор за этим процессом.....	170
ЛФК и реабилитация при кровоизлияниях в мышцы	149	Финансирование.....	171
Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу	149	12.3 Формирование доказательной базы	171
10.5 Псевдоопухли	149	Критерии включения исследований	171
10.6 Переломы	150	Извлечение данных и разработка таблиц доказательств.....	172
10.7 Ортопедическая хирургия при гемофилии	151	12.4 Официально организованное достижение консенсуса в рамках дельфийских методик	172
10.8 Замена сустава	152	Априорные правила и процессы	172
Гемостаз в ходе периоперационного периода	152	Дельфийские опросы	173
Хирургические аспекты.....	152	Отклонения от процесса	173
Послеоперационная лечебная физкультура.....	152		
Осложнения и долгосрочные аспекты	153		
10.9 Психосоциальные последствия при поражениях опорно-двигательного аппарата	153		
Библиография.....	154		

12.5 Окончательное оформление рекомендаций и подготовка рукописи	174
Рецензирование и окончательное завершение	174
12.6 Методологические ограничения.....	174
12.7 Планы по обновлению изданий в будущем	175
12.8 Заключение.....	175
Библиография.....	175

Выражение благодарности.....	176
ВКЛАД АВТОРОВ	176
Прочие	176
ПРОЕКТНАЯ ГРУППА «РУКОВОДСТВА»	177
РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ПРОЦЕССУ СОЗДАНИЯ «РУКОВОДСТВА»	178
РЕЦЕНЗЕНТЫ.....	178
РАСКРЫТИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОНФЛИКТОВ ИНТЕРЕСОВ.....	178

Сокращения и аббревиатуры	179
--	------------

ПЕРЕЧЕНЬ ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

ТАБЛИЦА 1 – 1 Функции центров комплексного лечения гемофилии и центров лечения гемофилии	13
ТАБЛИЦА 2 – 1 Соотношение тяжести кровотечений и уровня фактора свёртывания	22
ТАБЛИЦА 2 – 2 Локализация кровотечений при гемофилии	23
ТАБЛИЦА 2 – 3 Приблизительная частота кровотечений различной локализации	23
ТАБЛИЦА 2 – 4 Стратегия обезболивания для лиц с гемофилией.....	31
ТАБЛИЦА 3 – 1 Интерпретация скрининговых тестов... ..	42
ТАБЛИЦА 3 – 2 Публикации, содержащие данные, относящиеся к использованию различных анализов FVIII в присутствии рекомбинантных или модифицированных концентратов фактора VIII	45
ТАБЛИЦА 3 – 3 Публикации, содержащие данные, относящиеся к использованию различных анализов FIX в присутствии рекомбинантных или модифицированных концентратов фактора IX.....	45
ТАБЛИЦА 6 – 1 Традиционная профилактика фактором при гемофилии А и В, определения в зависимости от времени постановки на профилактику	83
ТАБЛИЦА 6 – 2 Традиционная профилактика фактором свёртывания со стандартным периодом полувыведения, определения в зависимости от интенсивности	83
ТАБЛИЦА 6 – 3 Переменные, влияющие на уровень активности фактора (касается концентратов фактора свёртывания СПП и УПП) у лиц с гемофилией.....	86
ТАБЛИЦА 6 – 4 Документированные преимущества КФС УПП.....	87
ТАБЛИЦА 6 – 5 Преимущества и недостатки фиксированных “шаблонных” режимов профилактики концентратами фактора СПП.....	88
ТАБЛИЦА 6 – 6 Подбор индивидуальной профилактики исходя из потребностей пациента.....	90
ТАБЛИЦА 6 – 7 Факторы, влияющие на фенотип кровотечений и на различия в фенотипе между пациентами.....	91
ТАБЛИЦА 6 – 8 Базовые требования для эффективной профилактики	92
ТАБЛИЦА 7 – 1 Ответ на лечение. Определения.....	98
ТАБЛИЦА 7 – 2 Сложившаяся практика лечения: пиковые уровни фактора в плазме и продолжительность введения.....	105
ТАБЛИЦА 8 – 1 Показания к проведению диагностики на наличие ингибиторов.....	109
ТАБЛИЦА 8 – 2 Потенциальные факторы риска развития ингибиторов	110
ТАБЛИЦА 8 – 3 Лечение острых кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.....	111
ТАБЛИЦА 8 – 4 Терапия с последовательным чередованием шунтирующих препаратов: rFVIIa и аКПК.....	113
ТАБЛИЦА 8 – 5 Лечение острых кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией В	119
ТАБЛИЦА 9 – 1 Определение адекватности гемостаза для хирургических вмешательств	129
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11 – 1 Модель Международной классификации функционирования и здоровья (МКФ).	159
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11 – 2 Шкала оценки состояния суставов 2.1 – Сводный оценочный лист	160

ТАБЛИЦА 11 – 1 Радиологическая шкала Петтерссона . 161	ТАБЛИЦА 11 – 5 Список видов активности при гемофилии для детей (PedHAL) v.1147 163
ТАБЛИЦА 11 – 2. «Шкала оценки гемофилической артропатии по МРТ» от МГИП 162	ТАБЛИЦА 11 – 6 Шкала функциональной независимости при гемофилии (FISH)..... 164
ТАБЛИЦА 11 – 3 Скоринговый метод HEAD-US 163	ТАБЛИЦА 11 – 7 Инструмент EQ-5D 164
ТАБЛИЦА 11 – 4 Список видов активности при гемофилии (HAL) 200515..... 163	ТАБЛИЦА 11 – 8 Опросник состояния здоровья «Краткая форма из 36 пунктов» (SF-36) 165

Введение

Alok Srivastava¹ (Алок Шривастава) | Alain Weill² (Ален Вейлл) | Glenn F. Pierce² (Гленн Ф. Пиэрс)

¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллур, Индия

² Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

С учётом более одного миллиона печатных и электронных экземпляров на шести языках и более чем 1000 цитирований в рецензируемых статьях с момента своего выхода в 2012 г., материалы по клинической практике от Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) - «Руководство по лечению гемофилии, 2-е издание» - в значительной степени послужили сообществу медиков, лечащих гемофилию, и лиц с гемофилией. Рекомендованное Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH), «Руководство» ВФГ также стало первым руководством по лечению гемофилии, принятым Национальным центром нормативной документации (NGC), ранее принадлежавшим Агентству исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ) Министерства здравоохранения и социальных услуг США (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>).

За последние пять лет был достигнут беспрецедентный прогресс не только в разработке более современных лекарственных средств для лечения гемофилии, но и произошла значительная смена парадигмы во многих принципах, управляющих планированием и философией лечения гемофилии. Принимая во внимание прогресс в технологиях генетического анализа, помимо значительного повышения доступности, его применение при гемофилии переместилось из области исследований в область практической помощи пациентам и их семьям, где генетический анализ играет всё увеличивающуюся роль. Появление новых концентратов факторов свёртывания (КФС) с удлинённым периодом полувыведения привело не только к облегчению бремени лечения для пациентов; гораздо важнее, что КФС с удлинённым периодом полувыведения сделали возможным поддержание значительно более высоких минимальных остаточных уровней активности фактора при регулярной заместительной терапии, чем это было возможно при использовании КФС со стандартным периодом полувыведения. Планка гемостатической безопасности была поднята ещё выше с введением нефакторных гемостатических средств, таких, как инновационные биспецифические моноклональные антитела. Этот препарат позволяет достичь гемостаза, эквивалентного приблизительно 15%-ым уровням FVIII, с подкожным введением и существенно менее частым использованием по сравнению с КФС. Лица с гемофилией, получающие лечение с помощью этих новых лекарственных средств, теперь могут, не боясь кровотечений, участвовать во многих видах деятельности, которые никогда ранее не были им доступны. В дополнение к вышесказанному, структурированная оценка результатов лечения прежде являлась относительно неразвитым аспектом лечения гемофилии. В течение последних нескольких лет наблюдается тенденция

подчёркивать её значимость для повседневного лечения гемофилии; на данный момент несколько клиниметрических инструментов применяются для стандартизированной оценки и документирования результатов лечения, как для гемостаза, так и для опорно-двигательного аппарата.

С целью признания вышеуказанных усовершенствований и их более прочного внедрения в клиническую практику в третье издание настоящего «Руководства» было внесено несколько изменений. Были добавлены новые главы, чтобы достаточно подробно раскрыть нижеследующие темы: генетическая оценка; профилактика с помощью гемостатических средств для предотвращения кровотечений; элиминация ингибиторов и оценка результатов лечения. Ещё одна глава определяет принципы лечения гемофилии, чтобы установить желаемые для достижения уровни оценки по мере развития соответствующих медицинских услуг, с учётом локального контекста в разных странах по всему миру.

Необходимо упомянуть некоторые семантические изменения, появившиеся в этом издании. Термин «эпизодический» был использован вместо термина «по требованию» для описания любой терапии гемостаза после кровотечения, поскольку он лучше отражает концептуальную сущность данной практики. Для лучшего соответствия определению, данному Комитетом по науке и стандартизации МОТГ (ISTH), термин “день введения” был заменён на термин «введение», чтобы учесть все заместительные дозы КФС, введённые в течение 24 часов.

Чтобы обеспечить максимально возможную объективность, при формулировании окончательных рекомендаций в настоящем «Руководстве» была применена строгая методология, основанная на консенсусе. Наряду с ведущим специалистом, отвечающим за содержание, был приглашен независимый эксперт по методам и процессам, не имеющий отношения к данной области. Все рекомендации основаны на детальном и системном обзоре релевантной научной литературы и разработаны в ходе анонимного модифицированного дельфийского процесса, результатом которого и стали научно обоснованные консенсусные рекомендации. Что особенно важно, помимо экспертов по лечению гемофилии и в задействованных клинических дисциплинах, в состав дельфийских групп были включены хорошо информированные пациенты, у которых также была возможность ознакомиться с рукописью и литературой, а затем проголосовать за рекомендации. Все эти шаги детально рассмотрены в главе «Методология».

Также следует отметить, что наряду с внешней рецензией от сторонних экспертов перед публикацией окончательные варианты глав были подвергнуты внутреннему анализу как всеми членами группы, так и в ВФГ. Все рецензенты упомянуты

в конце «Руководства» вместе с другими участниками, чей вклад в его разработку не оценим. Окончательный этап независимой экспертной оценки был также проведён журналом. Необходимо отметить и тот факт, что настоящее «Руководство» было одобрено Азиатско-тихоокеанским обществом по тромбозам и гемостазу, Европейским консорциумом гемофилии и Национальным фондом гемофилии (США).

В результате всех вышеперечисленных усовершенствований «Руководство» получилось более всеобъемлющим, чем предыдущее издание. Однако для сохранения лёгкости восприятия его текст всё также структурирован и состоит из коротких тезисов, разбитых на пункты. Были опущены детальные механистические разъяснения и описания исходных данных лежащих в основе рекомендаций, однако при этом все релевантные библиографические ссылки указаны в конце каждой главы.

Авторы выражают надежду, что клиническое сообщество, для которого в первую очередь предназначается настоящее «Руководство», найдёт его ещё более полезным, чем предыдущие издания.

«Руководство» также может использоваться в качестве ресурса поддержки образования, адвокации и принятия решений в области лечения гемофилии и оказания медицинской помощи. В дополнение к вышесказанному оно должно помочь обнаружить пробелы в доказательствах, на основе которых сформулированы рекомендации, чтобы задать направление соответствующим клиническим исследованиям в этих областях. Как и ранее, электронная версия настоящего «Руководства» доступна на сайте ВФГ (<http://www.wfh.org>). «Руководство» будет обновляться, расширяться или редактироваться при появлении значимых новых данных или доказательств, обосновывающих изменения. Это позволит сохранить актуальность содержания «Руководства» и отразить в нём усовершенствования, которые ожидаются в ближайшие годы, особенно в области генной терапии гемофилии, более детальные данные по которой необходимо будет включить после завершения текущих клинических испытаний и регистрации препаратов.

1 Принципы оказания медицинской помощи

Alok Srivastava¹ (Алок Шривастава) | Джерард Долан² (Герард Долан) | Lisa Bagley³ (Лиза Бэгли) | Margareth C. Ozelo⁴ (Маргарет К. Озело) | Emma Gouider⁵ (Эмна Гуйдер) | Debbie Hum⁶ (Дебби Хам) | Steven W. Pipe⁷ (Стивен В. Пайп) | Bradley Rayner⁸ (Брэдли Рейнер) | Alison Street⁹ (Элисон Стрит) | Glenn F. Pierce⁶ (Гленн Пиэрс)

¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

² Больницы Гая и Святого Фомы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания

³ Лондон, Великобритания

⁴ INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия

⁵ Медицинский факультет, Тунисский университет Эль-Манар, Центр лечения гемофилии, больница принцессы Азизы Отмана, Тунис, Тунисская республика

⁶ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

⁷ Факультеты педиатрии и патологии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, штат Мичиган, США

⁸ Кейптаун, ЮАР

⁹ Университет Монаш, Мельбурн, Виктория, Австралия

Введение

- Данные принципы оказания медицинской помощи призваны создать всемирно релевантное руководство, основанное на текущем состоянии науки и надлежащих практиках в диагностике и лечении гемофилии, как они определяются рабочей группой Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) по созданию «Руководства». Они включают в себя базовые концепции, требования и приоритеты в обеспечении и в управлении оказанием медицинских услуг при гемофилии, что в совокупности составляет основу для внедрения и развития программ лечения гемофилии.
- Принципы основаны на исходных установках, обозначенных ВФГ и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1990 г.¹, а также на обновлённых руководствах и рекомендациях, разработанных совместно ВФГ, ВОЗ и Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH) в 2002 г.²
- Принципы включают ключевые компоненты принципов построения комплексного ухода³ и первичной медицинской помощи, а именно: отвечать на пожизненные потребности в лечении, предоставляя всеобъемлющие профилактические, терапевтические и реабилитационные услуги, равно как и паллиативную терапию; обращаться к более широкому кругу детерминант здоровья, задействуя при этом мультисекторальную политику, конкретными действиями мотивируя соответствующих участников и помогая местным сообществам улучшить оказание первичной медицинской помощи; а также расширять возможности пациентов, их семей и сообщества, чтобы они могли принимать на себя ответственность за собственное здоровье.⁴
- Помимо этого, они коррелируют с тем акцентом, который модель оказания помощи при хронических заболеваниях делает на необходимости перехода от эпизодического, реактивного лечения в острых ситуациях к помощи в рамках длительного, профилактического, основанного на работе сообщества и интегрированного подхода.⁵

- Помимо направления клинической практики, принципы оказания медицинской помощи могут также послужить в качестве общей основы для взаимопонимания между организациями пациентов, медицинскими работниками, должностными лицами системы здравоохранения и законодателями в данной сфере. Это, в свою очередь, позволяет достичь лучшего уровня дискуссии и сотрудничества по вопросам, касающихся выделения ресурсов на программы по лечению гемофилии и приоритетов по достижению наилучших стандартов, возможных при имеющихся ресурсах.
- Принципы оказания медицинской помощи нацелены на достижение идеального уровня лечения гемофилии, когда пациенты имеют доступ к надлежащим, стабильно оказываемым и высококачественным медицинским услугам, и комплексному уходу. Однако следует принимать во внимание, что приоритеты и возможности каждой страны определяют, что возможно в данный момент на практике.

1.1 Принцип 1: Координация и обеспечение медицинского обслуживания при гемофилии на государственном уровне

- Скоординированная программа оказания медицинской помощи при гемофилии, осуществляемая специализированной организацией и интегрированная с существующей системой здравоохранения, улучшает результаты лечения для лиц с гемофилией.^{2,6-8}
- Для оптимального лечения гемофилии в рамках подобной программы необходимы следующие ключевые компоненты²:
 - комплексная медицинская помощь при гемофилии, предоставляемая многопрофильной командой специалистов;
 - национальная либо региональная сеть центров лечения гемофилии (ЦЛГ);
 - национальный регистр пациентов с гемофилией;

- надёжные процессы закупки и распределения безопасных и эффективных лекарственных средств, в частности, концентратов фактора свёртывания (КФС) и других типов гемостатических препаратов, используемых в лечении гемофилии;
- равноправный доступ к вышеуказанным услугам и лекарственным препаратам⁹;
- принятие во внимание и социоэкономического и культурного разнообразия в рамках каждого конкретного сообщества, региона или страны.

Комплексная медицинская помощь при гемофилии

- Должны быть организованы центры лечения, работающие в соответствии с моделью оказания многопрофильной комплексной помощи, с тем, чтобы пациенты с гемофилией имели доступ к полному спектру клинических дисциплин и надлежащих лабораторных услуг.⁶
- См. принцип 7 «Многопрофильный подход к лечению гемофилии» и главу 2 «Комплексное лечение гемофилии».

Сеть центров лечения гемофилии

- Медицинскую помощь лучше всего оказывать в специализированных центрах диагностики и лечения, в которых используются чётко определённые протоколы лечения, стандарты оказания медицинской помощи, а также проводятся мероприятия по аудиту и обеспечению качества.²
- Лечебным учреждениям, предоставляющим медицинские услуги лицам с гемофилией и связанными заболеваниями, настоятельно рекомендуется получить официальный статус центра лечения гемофилии (ЦЛГ) либо центра комплексного лечения гемофилии (ЦКЛГ), в порядке, установленном местными органами в сфере здравоохранения^{6,9} (см. таблицу 1-1).
- Подобные центры также могут обеспечивать нужды пациентов с другими наследственными коагулопатиями.

Национальный регистр пациентов

- Каждой стране необходимо либо вести национальный регистр пациентов с гемофилией для сбора стандартизованных данных из всех центров лечения гемофилии, централизованно управляемый уполномоченной государственной организацией, либо участвовать в ведении межгосударственного или международного регистра.¹⁰⁻¹³
- «Всемирный регистр коагулопатий ВФГ (WBDR, ВРК)» предоставляет онлайн-платформу для сети ЦЛГ по всему миру. Платформа даёт возможности для сбора единообразных, стандартизованных данных с целью наблюдения за лечением и медицинской помощью пациентам, мониторинга результатов лечения и направления клинической практики.¹³ ВРК может использоваться в качестве регистра пациентов отдельными или всеми ЦЛГ внутри страны.
- Пациентские регистры используются для сбора точных данных о пациентах с гемофилией, касающихся их лечения и результатов этого лечения, включая тяжесть заболевания, вид терапии, кровотечения, нежелательные явления,

состояние суставов, наличие ингибиторов, сопутствующие заболевания и качество жизни.

- Данные регистра позволяют проводить анализ стандартов оказания медицинской помощи и могут быть использованы в качестве инструмента для аудита клинических и лабораторных услуг. Это, в свою очередь, может способствовать развитию качества медицинских услуг, а также облегчить планирование и выделение ресурсов.⁶
- Пациентские регистры могут: облегчить понимание многих нюансов лечения гемофилии; описать схемы лечения, указывая на соответствие или выявляя неравенство в предоставлении лечения и его качестве; указать на факторы, влияющие на прогноз и качество жизни; и, наконец, предоставить свидетельства расходования ресурсов.¹⁴
- Должен быть обеспечен эффективный контроль конфиденциальности и безопасности персональных данных, а также соблюдения прав человека¹⁰ в соответствии с национальным законодательством и надлежащими этическими практиками.⁶
- Важно обеспечить, чтобы пациенты, и/или их родители либо законные опекуны (в случаях с несовершеннолетними) осознавали цели и назначение регистра и предоставили письменное информированное согласие на сбор и предоставление данных, относящихся к лечению пациента.^{10,15}
- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 11 «Оценка результатов».

Национальные либо региональные закупки препаратов для лечения гемофилии

- Стабильная доступность КФС в достаточных количествах в значительной степени коррелирует с лучшими результатами лечения пациентов с гемофилией.¹⁶ Для обеспечения надёжного доступа к безопасным и эффективным КФС и другим гемостатическим препаратам страны должны установить чёткую систему контроля на национальном либо региональном уровне, которая будет проводить закупки и распределение препаратов для лечения гемофилии.²
- Лечение гемофилии зависит от наличия необходимых, жизненно важных медикаментов, стоимость которых высока по сравнению с препаратами для лечения других заболеваний.
- Организация национальной системы тендеров или участие в межгосударственной системе закупок КФС способствует обеспечению оптимальными препаратами по наилучшим ценам.¹⁷
- Процесс принятия решения по таким тендерам, проводимым соответствующей организацией-заказчиком (как правило, Министерством здравоохранения либо другим компетентным органом в этой сфере), должен происходить с участием хорошо информированных в области гемофилии лечащих специалистов и представителей пациентов.⁹
- Изданное ВФГ «Руководство по организации национальных тендеров по закупкам концентратов фактора свёртывания» описывает системы тендеров и закупок по всему миру и разъясняет, как создавать национальные системы закупок и проводить тендеры.¹⁷

- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 5 «Гемостатические препараты».

1.2 | Принцип 2: Доступ к безопасным КФС, другим гемостатическим препаратам и методам излечения

Безопасные и эффективные КФС

- Лица с гемофилией должны иметь доступ к безопасному и эффективному лечению с оптимальным предотвращением кровотечений и купированием любых спонтанных, прорывных либо травматических кровотечений. Для многих пациентов это подразумевает терапию с помощью определённых КФС или других гемостатических препаратов.
- Для лечения и профилактики кровотечений у лиц с гемофилией могут использоваться вирусинактивированные плазматические и рекомбинантные КФС, а также другие соответствующие гемостатические препараты по показаниям.¹⁶
- Профилактика – это стандарт оказания медицинской помощи пациентам с тяжёлой формой гемофилии, а также

некоторым пациентам со среднетяжёлой формой, либо лицам с другими наследственными коагулопатиями, ассоциированными с тяжёлыми кровотечениями в фенотипе и/или с высоким риском угрожающих жизни спонтанных кровотечений.

- Эпизодическое заместительное применение КФС не должно рассматриваться в качестве долгосрочного варианта лечения гемофилии, поскольку оно не изменяет естественную картину спонтанных кровотечений и связанных с ними осложнений.^{18,19}
- «Руководство ВФГ по оценке концентратов фактора свёртывания» необходимо внимательно рассмотреть в контексте системы здравоохранения каждой из стран и внедрить в тендерные процессы при закупках лекарственных средств для лечения гемофилии.¹⁶
- Созданный ВФГ «Онлайн-регистр концентратов фактора свёртывания» содержит список всех доступных в настоящее время плазматических и рекомбинантных КФС и подробные сведения об этих препаратах.²⁰
- См. главу 5 «Гемостатические препараты» и главу 6 «Профилактика при гемофилии».

ТАБЛИЦА 1-1 Функции центров комплексного лечения гемофилии и центров лечения гемофилии⁶

Центры комплексного лечения гемофилии (ЦКЛГ)	Центры лечения гемофилии (ЦЛГ)
<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивают круглосуточное оказание медицинской помощи опытным персоналом 	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивают достаточную круглосуточную гематологическую поддержку
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют элиминацию ингибиторов и индукцию иммунной толерантности 	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют элиминацию ингибиторов и индукцию иммунной толерантности в сотрудничестве с ЦКЛГ
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют безопасные и эффективные КФС и другие гемостатические препараты 	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют безопасные и эффективные КФС и другие гемостатические препараты
<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивают связь с местным сообществом, включая визиты на дом и в школу 	<ul style="list-style-type: none"> • Организуют доступ к услугам медсестринского персонала, ЛФК, социальным работникам, а также к акушерской и гинекологической помощи
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют лабораторные услуги с возможностью круглосуточно проводить исследования 	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют предварительную генетическую консультацию, за которой следует назначение в ЦКЛГ за полным обзором
<ul style="list-style-type: none"> • Организуют доступ к услугам медсестринского персонала на базе больницы, специалистам ЛФК, социальным работникам, стоматологии, акушерской и гинекологической помощи, а также психосоциальной поддержки 	<ul style="list-style-type: none"> • Организуют доступ к лечению ВИЧ и гепатита С, с помощью ЦКЛГ, при необходимости
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют лечение ВИЧ и гепатита С 	<ul style="list-style-type: none"> • Предлагают регулярное наблюдение и лечение на дому в сотрудничестве с ЦКЛГ
<ul style="list-style-type: none"> • Организуют доступ к генетической лаборатории и генетическому консультированию 	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют профилактику в сотрудничестве с ЦКЛГ
<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляют лечение на дому 	<ul style="list-style-type: none"> • Ведут надёжные записи
<ul style="list-style-type: none"> • Ведут надёжные записи 	<ul style="list-style-type: none"> • Проводят медицинское обучение
<ul style="list-style-type: none"> • Проводят медицинское обучение 	<ul style="list-style-type: none"> • Сотрудничают с другими ЦЛГ в области исследований и обмена опытом в области наилучших практик
<ul style="list-style-type: none"> • Иницируют исследования и участвуют в них 	

Сокращения: КФС - концентрат фактора свёртывания; ЦКЛГ - центр комплексного лечения гемофилии; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека; ЦЛГ - центр лечения гемофилии

Перспективные методы терапии и потенциальные методы излечения

- Находящиеся в разработке новые препараты с альтернативными видами введения (например, подкожные инъекции) и принципиально новыми мишенями могут преодолеть ограничения стандартной заместительной терапии при помощи КФС (т.е. необходимость внутривенного введения, короткий период полувыведения, риск появления ингибиторов). Эти новые препараты предлагают существенно улучшенные профили фармакокинетики (ФК) с крайне низким уровнем неудобства для пациента при введении (например, вплоть до ежемесячных дозировок); таким образом, они способны снизить бремя лечения и повысить приверженность лечению. Подобные терапевтические средства обсуждаются в главе 5 «Гемостатические препараты», главе 6 «Профилактика при гемофилии» и главе 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».
- Разработка генной терапии гемофилии значительно продвинулась, а регистрация соответствующих препаратов возможна в ближайшем будущем. Несколько клинических испытаний, проводимых с пациентами с гемофилией А и В, продемонстрировали успех в сочетании с благоприятным на текущий момент профилем безопасности.^{21,22}
- Генная терапия должна дать части пациентов с гемофилией возможность достичь значительно лучших результатов лечения и качества жизни, чем это возможно с методами терапии, доступными в сегодняшнее время. Данное утверждение требует оценки путём долгосрочного наблюдения в рамках клинических испытаний и регистровых исследований.
- Учитывая продолжающиеся достижения, меняющие ситуацию в лечении гемофилии, важно создать системы для постоянного наблюдения за развитием новых препаратов и генных методов терапии гемофилии, а также сделать их доступными как можно скорее, после одобрения соответствующими регуляторными органами.
- См. главу 5 «Гемостатические препараты», главу 6 «Профилактика при гемофилии» и главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».

1.3 | Принцип 3: Услуги лабораторий и генетическая диагностика гемофилии

Лабораторная диагностика и тестирование

- Диагностика и лечение гемофилии требует доступа к лабораторной базе с надлежащим оборудованием и экспертами, на основе которой можно проводить точные анализы фактора и другие коагуляционные тесты.
- Скрининг и тестирование на появление ингибиторов (наиболее серьёзного осложнения гемофилии на данный момент) жизненно важны для любой программы комплексного лечения гемофилии, чтобы обеспечить лечение и элиминацию ингибиторов²³. Однако большинство центров по всему миру не имеют возможностей для тестирования на ингибиторы.

- Во многих странах, испытывающих трудности с ресурсами, в центрах и больницах наблюдается дефицит надлежащих технологий и возможностей для диагностирования гемофилии. Следовательно, создание лабораторий либо усовершенствование существующих лабораторий до уровня, позволяющего выполнять коагуляционные тесты с гарантированным качеством, является для этих стран существенным приоритетом.⁸
- Лаборатории свёртывания крови должны быть укомплектованы хорошо подготовленным персоналом и соответствующими ресурсами, включая подходящие и легкодоступные реагенты.
- В идеальном случае лаборатории свёртывания должны предоставлять услуги по тестам на коагуляцию и исследованию факторов круглосуточно, а также своевременно проводить исследования на ингибиторы.⁶
- Для проведения надлежащих исследований с корректной оценкой и правильным пониманием сообщаемых результатов необходима хорошо налаженная коммуникация между лабораторией и командой медиков, назначающих анализы.²⁴
- Всем лабораториям свёртывания крови следует иметь программу по обеспечению качества и проходить внешнюю оценку качества.
- См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Обеспечение качества».

Генетическая оценка гемофилии

- Генетическая оценка гемофилии важна для определения биологических основ заболевания, постановки диагноза в сложных случаях, прогнозирования риска развития ингибиторов, а также по желанию - для обеспечения пренатальной диагностики. При наличии возможности анализ генотипа должен предоставляться всем пациентам с гемофилией.⁹ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль».)
- Генетическое тестирование не всегда выявляет основную вариацию, ассоциированную с фенотипом. При генетическом консультировании лица с гемофилией, направленного на генетическое тестирование, следует предупреждать о такой вероятности.
- Возможность обсуждения результатов генетического анализа между задействованными клинической и лабораторной командами является исключительно важным аспектом услуги по генетической диагностике.
- Достижения в области молекулярных генетических технологий в последнее время внедряются во многих лабораториях генетической диагностики на повседневной основе. Полный генный скрининг *F8* или *F9* проводится с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования по Сенгеру, либо с помощью секвенирования нового поколения.²⁵⁻²⁹ Применение этих технологий развивается и расширяется по всему миру. Данный подход и использование специфических технологий зависит от наличия технических навыков и ресурсов. Генетическое консультирование должно включать всестороннее обсуждение вероятности получения случайных результатов в других генах, помимо *F8* или *F9*, в зависимости от методов, используемых при исследовании.

- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии», главу 4 «Генетическая оценка», главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».

1.4 | Принцип 4: Обучение и тренинги в лечении гемофилии

Привлечение медицинских специалистов

- Поскольку гемофилия является редким заболеванием, при котором доступность специализированной помощи является критической детерминантой бремени заболевания,³⁰ привлечение и обучение медицинских специалистов для лечения гемофилии является ключом к введению, выполнению и совершенствованию стандартов лечения, сокращающих заболеваемость и смертность среди лиц с гемофилией, одинаково в странах с хорошими и ограниченными ресурсами.
- Привлечение в сферу лечения гемофилии медиков, гематологов и учёных, занимающихся проблемами тромбоза и гемостаза, абсолютно необходимо для обеспечения стабильных, высококачественных медицинских услуг. Помимо этого, требуется привлечение медицинских лаборантов, медсестёр, специалистов ЛФК, реабилитологов и других специалистов по опорно-двигательному аппарату (например, хирургов-ортопедов, ревматологов, специалистов ЛФК), а также стоматологов и консультантов по психосоциальным вопросам. Вместе они составляют основу многопрофильного комплексного лечения гемофилии, при этом требуется непрерывное обучение и развитие специалистов для практической деятельности в данной области.
- Также важно дополнительное обучение лечению гемофилии специалистов смежных областей. Оно необходимо, чтобы способствовать решению специфических медицинских и связанных со здоровьем проблем, которые могут появиться у некоторых пациентов.
- Возможности наставничества и стипендиальные программы являются ценными и эффективными способами привлечь и удержать новых медиков в сфере лечения гемофилии.
- Скоординированный подход к развитию клинических знаний в области гемофилии (т.е. непрерывное образование, тренинги и стипендиальные программы), основанный на местных, региональных и/или национальных потребностях и приоритетах, обеспечит становление стабильных и совершенствующихся стандартов медицинской помощи.
- Сотрудничество между центрами лечения гемофилии в странах с ограниченными ресурсами и в обеспеченных странах, наряду с поддержкой квалифицированных организаций, является эффективным средством для повышения уровня знаний о гемофилии, наработки опыта и улучшения стандартов медицинского обслуживания.⁸
- ВФГ работает во многих странах мира, помогая создавать и расширять возможности местной, региональной и национальной лабораторной диагностики и лечения гемофилии с помощью программы твиннинга в области медицины, программы гуманитарной помощи³¹ и многопрофильных

обучающих и практических семинаров, проводимых для медиков.³²

- См. принцип 7 «Многопрофильный подход к лечению гемофилии» и главу 2 «Комплексное лечение гемофилии».

1.5 | Принцип 5: Клинические и эпидемиологические исследования

- Существует огромная потребность в доказательных исследованиях в области гемофилии, однако их проведению препятствуют значительные затруднения, вызванные малым размером популяции пациентов.
- Поскольку большинство аспектов клинического ведения гемофилии носят эмпирический характер и им недостаёт точных доказательств, необходимы исследования с хорошо проработанным дизайном, дабы надёжно обосновать и оценить применяемые в настоящее время практики лечения.⁸ Совместная базовая схема, такая как «Международная классификация ВОЗ функциональности, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)», позволяет удостовериться в том, что дисциплины объединены одной и той же моделью.
- Поскольку во всём мире существуют различия в приоритетах практического лечения, важно продвигать локально релевантные клинические исследования.
- Стандартизация оценки результатов/исходов терапии позволит сравнивать различные исследования по существу.³³
- Приоритетные области клинических исследований гемофилии включают в себя: оптимизацию заместительной терапии с помощью фактора свёртывания; лучшее понимание и предотвращение формирования ингибиторов; сбор клинических данных по существующим методам терапии гемофилии и клиническим практикам, новым методам лечения, таким, как КФС с удлинённым периодом полувыведения и нефакторные гемостатические препараты, а также возможные варианты генной терапии.
- Регистры пациентов, при условии национального и международного сотрудничества между центрами и странами, являются эффективным способом агрегации данных, позволяющей набрать необходимый размер выборки для проведения клинических исследований редких заболеваний, таких, как гемофилия.
- Созданный ВФГ «Всемирный регистр коагулопатий» позволяет исследователям обращаться к важным вопросам медицинской помощи пациентам, сравнивать уровни этой помощи в разных странах, а также использовать доказательств при адвокации за улучшение стандартов лечения гемофилии.¹³
- См. главу 5 «Гемостатические препараты», главу 6 «Профилактика при гемофилии», главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания» и главу 11 «Оценка результатов».

1.6 | Принцип 6: Срочная и неотложная медицинская помощь при кровотечениях

- В критических ситуациях лицам с гемофилией требуется немедленный доступ к экстренной медикаментозной помощи и лечению, а также к услугам специалистов в отделениях неотложной помощи.⁶ Недостаток опыта и знаний в области лечения гемофилии среди медицинского персонала, особенно в отделениях неотложной помощи, может привести к серьёзным осложнениям, связанным с лечением.^{8,34}
- Исходя из этого, необходимо создать системы медицинской помощи, доступные круглосуточно и позволяющие купировать острые осложнения гемофилии, угрожающие жизни либо здоровью конечностей.⁸
- Центрам лечения необходимо разработать протоколы экстренной помощи лицам с гемофилией, в том числе и пациентам с ингибиторами. Это включает лечение серьёзных острых осложнений, таких, как внутримозговые кровоизлияния (ВЧК) и другие разновидности обширных внутренних кровоизлияний и травм.⁸ (См. принцип 9 «Лечение пациентов с ингибиторами».) Лица с гемофилией не должны ожидать своей очереди в приёмном покое, их следует осматривать немедленно, даже в случае менее серьёзных осложнений, которые могут обостриться во время ожидания. Срочное вмешательство строго обязательно.⁸
- Врачи общей практики и персонал ЦЛГ должны быть готовы реагировать на экстренные ситуации и без промедлений предоставлять рекомендации и специализированную поддержку.⁶
- Использование национальных онлайн-баз данных либо ВРК для сбора данных пациентов о лечении и состоянии здоровья позволяет обеспечить лицам с гемофилией лучшую экстренную и долгосрочную терапию, а использование цифровых мобильных устройств позволяет пациентам делать записи о кровотечениях и передавать информацию в соответствующие ЦЛГ в режиме реального времени.⁸
- См. принцип 7 «Многопрофильное лечение гемофилии» и главу 2 «Комплексное лечение гемофилии».

1.7 | Принцип 7: Многопрофильное лечение гемофилии

- Оптимальное лечение лиц с гемофилией, особенно с тяжёлыми формами заболевания, требует комплексной терапии, предоставляемой многопрофильной командой специалистов.
- Приоритеты в оказании медицинской помощи, обеспечивающие для лиц с гемофилией наилучшие результаты по здоровью и качеству жизни, включают нижеследующее^{6,8}:
 - профилактика кровотечений и поражения суставов;
 - своевременное лечение эпизодов кровотечений, включающее последующие занятия ЛФК и реабилитацию;
 - надлежащая неотложная помощь;
 - надлежащее обезболивание;

- лечение поражений опорно-двигательного аппарата и ингибиторов;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- регулярная психосоциальная оценка и необходимая поддержка;
- непрерывное обучение лиц с гемофилией и членов их семей лечению гемофилии и самостоятельной терапии.

Самостоятельное лечение и расширение возможностей пациентов

- При гемофилии очень важна самопомощь, т. е. способность пациентов ежедневно выполнять то, что необходимо для лечения и поддержания их здоровья.⁵ Пациенты с гемофилией должны уметь распознавать симптомы кровотечений и лечить их, это важно для сохранения их здоровья, состояния суставов и функциональной независимости.² Самопомощь в лечении позволяет пациентам минимизировать краткосрочные и отдалённые последствия заболевания и помогает сформировать ощущение нормальной жизни и контроля над ситуацией.³⁵
- Основы самопомощи при гемофилии включают нижеследующее³⁵:
 - распознавание кровотечений;
 - ведение записей о кровотечениях и лечении;
 - самостоятельное введение КФС и других гемостатических препаратов;
 - самостоятельный уход за собой (т.е. питание и физические упражнения) и контроль за препаратами (т.е. ведение записей, режимы лечения, поддержание достаточного запаса лекарств, правильное хранение, разведение и введение терапевтических препаратов);
 - обезболивание;
 - управление рисками;
 - участие в составлении отчётности и документации по результатам.
- Пациентские организации, занимающиеся адвокацией, сыграли важную роль в улучшении лечения гемофилии по всему миру, поэтому такие организации следует поощрять и поддерживать в стремлении заполнить лакуны, обойдённые системой здравоохранения, включая акцент на усиление роли самих пациентов и сотрудничество с другими организациями в целях совершенствования медицинской помощи.
- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии», главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации», главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания», главу 9 «Специфические вопросы лечения» и главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую

- Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую, в течение которого подростки и молодые люди с гемофилией постепенно принимают на себя ответственность

за своё здоровье и лечение гемофилии, может оказаться сложным периодом для пациентов и членов их семей.³⁶

- Сохранение приверженности лечению – сложная задача в течение двух переходных периодов: когда молодые люди с гемофилией переходят на самостоятельные инфузии, и когда они покидают родительский дом и полностью принимают на себя ответственность за своё лечение.³⁷
- Исходя из этого, комплексная система лечения гемофилии должна включать ответственный подход к передаче функций по оказанию медицинской помощи, которая начинается в раннем подростковом возрасте³⁸; и должна поддерживать у молодых людей формирование уверенности в своих силах и навыков самостоятельного лечения, включая выработку психологической устойчивости.³⁷
- Для обеспечения плавного перехода и наиболее оптимального лечения в рамках этого процесса необходимо, чтобы в анализ нужд и потребностей индивидуальных пациентов и членов их семей были вовлечены медицинские специалисты как детского, так и взрослого звена.³⁶
- Раннее вовлечение подростков и лиц, обеспечивающих их уход, в процесс перехода дает достаточно времени для принятия и лучшего понимания перехода из педиатрической системы медицины здравоохранения во взрослую, а также связанного с этим перемещения ответственности по лечению заболевания и принятию медицинских решений.³⁹
- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Психосоциальные вопросы».

1.8 | Принцип 8: Регулярная заместительная терапия (профилактика)

- Стандартом лечения для всех пациентов с тяжёлой гемофилией является регулярная заместительная терапия (профилактика) с использованием КФС или других гемостатических препаратов с целью предотвращения кровотечений. Её следует начинать в раннем детском возрасте (до 3 лет), чтобы предотвратить поражения опорно-двигательного аппарата, вызываемые повторяющимися кровотечениями в суставы и мышцы.⁴⁰
- Эпизодическая (“по требованию”) заместительная терапия фактором свёртывания не должна более считаться вариантом долгосрочной терапии.
- Внедрение программ профилактики, осуществляемых на дому, повышает приверженность терапии и обеспечивает пациентам с гемофилией относительно нормальный образ жизни. Такие программы должны сопровождаться обучением пациентов, членов их семей и медработников, а также объяснением преимуществ профилактики и важности неукоснительного следования режимам лечения.^{35,37,41}
- Профилактика для детей младшего возраста может быть оптимальным способом начала внедрения в стране профилактики для всех пациентов с гемофилией.⁸

- См. главу 6 «Профилактика при гемофилии» и главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

1.9 | Принцип 9: Лечение пациентов с ингибиторами

- Для лиц с гемофилией должно быть обеспечено систематическое наблюдение по поводу ингибиторов и комплексная элиминация ингибиторов,²³ особенно когда пациенты находятся в ситуации самого высокого риска, на протяжении первых 20 введений КФС (одно введение (экспозиция) определяется как весь КФС, введённый в течение 24 часов^{8,42}) и далее, вплоть до 75 введений.⁴³
- В настоящее время элиминация ингибиторов наилучшим образом осуществляется путём индукции иммунной толерантности (ИИТ)
- Пациенты, у которых появились ингибиторы, должны иметь доступ к ИИТ и к соответствующим гемостатическим препаратам для лечения кровотечений, а также для возможных хирургических вмешательств, в специализированных центрах, где имеется необходимый опыт.^{9,23}
- Препараты шунтирующего действия и другие соответствующие терапевтические препараты должны быть доступны для пациентов, не отвечающих на повышенные дозировки фактора или ИИТ.^{23,40,44}
- Учитывая высокую стоимость и другие ограничения имеющихся средств терапии, в области профилактики и лечения ингибиторов требуются дальнейшие исследования и инновации.⁸
- См. главу 5 «Гемостатические препараты» и главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».

1.10 | Принцип 10: Лечение поражений опорно-двигательного аппарата

- Профилактика и лечение у лиц с гемофилией поражений опорно-двигательного аппарата важны для их здоровья, самостоятельности и качества жизни.
- При всех случаях скелетно-мышечных кровотечений полноценное лечение обычно требует сочетания заместительной терапии фактором свёртывания и лечебной физкультуры под руководством опытного специалиста ЛФК, тогда можно достичь полного функционального восстановления.⁴⁵
- Лицам с гемофилией также необходим доступ к специалистам по опорно-двигательному аппарату (специалист ЛФК, эрготерапевт, физиотерапевт, специалист по физической реабилитации, ревматолог, ортопед, хирург-ортопед) с опытом лечения гемофилии, должны проводиться ежегодные оценки состояния опорно-двигательного аппарата и длительный мониторинг результатов воздействия на опорно-двигательную систему, при необходимости – профилактические или коррекционные мероприятия.
- Если нехирургические мероприятия не дают удовлетворительного снижения боли и улучшения функций, для лечения

поражений опорно-двигательного аппарата могут потребоваться хирургические вмешательства. Хирурги-ортопеды должны иметь специализированное образование в области хирургического лечения пациентов с гемофилией.

- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

1.11 Принцип 11: Лечение отдельных нарушений и сопутствующих заболеваний

- На разных этапах жизни лица с гемофилией и члены их семей встречаются с особыми осложнениями и проблемами в лечении. Необходимо наладить лечение и медицинскую помощь при этих нарушениях в качестве составляющей национальных программ лечения гемофилии.

Носительницы гемофилии

- Некоторые носительницы гемофилии испытывают проблемы с кровотечениями, включая кровоизлияния в суставы, аналогичные тем, что бывают у мужчин. Помимо этого, у них могут быть проблемы, характерные для женщин, такие, как длительные или тяжёлые менструальные кровотечения.⁴⁶⁻⁴⁹ Симптоматические носительницы приравниваются к пациентам с лёгкой или среднетяжёлой гемофилией, поэтому для лечения носительниц в команду комплексной терапии важно включить гинеколога.
- Носительницы могут испытывать серьёзное воздействие своего заболевания на различные аспекты жизни, что требует внимания специалистов в области репродуктивной медицины, включая генетическое консультирование, генетическое тестирование, пренатальную диагностику и планирование, тестирование новорожденных и психосоциальное консультирование.
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Носительницы».

Хирургические операции и другие инвазивные процедуры

- Хирургические операции и другие инвазивные процедуры представляют особый риск для пациентов с гемофилией; однако эти процедуры могут быть выполнены безопасно при условии поддержки, состоящей из надлежащих лабораторных услуг, тщательного предоперационного планирования, обеспечения хорошего гемостаза в течение и после операции с достаточным количеством КФС и других гемостатических препаратов, а также оптимального постоперативного восстановления и реабилитации.
- В связи с этим центрам лечения и больницам следует составить протоколы лечения, которые обеспечат беспрепятственный доступ к этим услугам лицам с гемофилией, с ингибиторами и без них, при срочных и плановых операциях.
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические операции и инвазивные процедуры».

Лечение сопутствующих заболеваний

- Повышение средней ожидаемой продолжительности жизни при гемофилии привело к повышению внимания к болезням пожилого возраста, включая сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию и другие сердечно-сосудистые факторы риска, которые всё чаще встречаются у взрослых пациентов с гемофилией.⁵⁰⁻⁵⁴
- Лечение сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, является одной из самых сложных задач.⁵⁰
- Хотя по большинству свидетельств гемофилия, или по крайней мере её тяжёлая форма, частично защищает пациентов от инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, типичные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний всё же могут присутствовать и вызывать заболевания несмотря на нарушение свёртывания.^{50,55}
- По сравнению с общим населением лица с гемофилией в равной или даже большей степени подвержены ожирению, гипертензии и диабету.⁵⁰
- Необходимы превентивные стратегии для выявления лиц с гемофилией, наиболее подверженных риску развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.⁵⁶
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Сопутствующие заболевания».

Медицинские аспекты старения

- По мере старения лица с гемофилией нуждаются в обучении и стратегии профилактики в области снижения рисков и воздействия заболеваний пожилого возраста.
- Команде лечения гемофилии следует активно участвовать в планировании и организации специализированного лечения лиц с гемофилией и сопутствующими заболеваниями и любыми осложнениями, связанными со старением, а также организовывать непосредственные консультации и состыковку планов лечения.
- Помимо необходимой дополнительной коррекции нарушенного гемостаза при помощи КФС, пожилые пациенты с гемофилией должны получать такое же лечение и уход, как и их ровесники без гемофилии.⁵⁰
- Учреждения специализированной медицинской помощи должны хорошо разбираться в лечении кровотечений и специальных требованиях к лечению лиц с гемофилией.⁸
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Медицинские аспекты старения».

Лечение гемотрансмиссивных инфекций

- В прошлом основными осложнениями при лечении гемофилии были гемотрансмиссивные инфекции, особенно вирус иммунодефицита человека и вирус гепатита С.
- В настоящее время абсолютно необходимо, чтобы препараты заместительной терапии хорошо проверялись и проходили вирусную инактивацию во избежание какой-либо возможности передачи таких инфекций.
- Хотя в настоящем «Руководстве» нет описания лечения вышеупомянутых болезней; учитывая эффективность современной антивирусной терапии обоих заболеваний, важно обеспечить повсеместную доступность соответствующих услуг для всех нуждающихся в них пациентов с гемофилией.⁵⁷

1.12 | Принцип 12: Оценка исходов/результатов

- В лечении гемофилии оценка результатов - это использование специальных инструментов, созданных для наблюдения за ходом течения заболевания пациента и для измерения последствий заболевания и его лечения (т.е. измерения эффективности гемостатической терапии и ассоциированных осложнений).³³
- Чтобы оценить все последствия заболевания, оценку результатов необходимо проводить в соответствии в введённой ВОЗ МКФ (Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).^{58,59}
- Стандартизированная и валидированная оценка результатов необходима для клинической терапии пациентов, для оценки качества предоставляемой медицинской помощи, в исследовательских целях, а также для адвокации.³³
- Наиболее важный показатель эффективности гемостатической терапии – это частота кровотечений, особенно суставных и мышечных кровоизлияний. Частота кровотечений – это основной параметр при принятии решений о лечении; она также используется для прогнозирования долгосрочных результатов состояния опорно-двигательного аппарата.⁶
- В медицинской помощи при гемофилии воздействие кровотечений на опорно-двигательный аппарат и другие системы организма измеряется в нескольких доменах, включая структуры организма, функции организма, активность и деятельность. Все эти домены могут находиться под воздействием контекстных факторов, включая окружающую среду, качества личности и экономические факторы.³³
- Для оценки состояния суставов и отдельных групп мышц используются многочисленные клинические и радиологические инструменты. Измерение физической «активности» и «участия» ведётся по результатам, сообщаемым пациентами, или на основе наблюдений.^{6,60}
- Продолжающееся развитие специализированных инструментов измерения и оценки в области гемофилии даёт медикам и пациентам возможность лучшего понимания и оценки природы нарушений и функциональных ограничений, связанных с заболеванием.^{8,60}
- За последние несколько лет при оценке эффективности медицинских вмешательств органы здравоохранения, включая службы оценки медицинских технологий, всё больше полагаются на данные, сообщаемые пациентами о результатах лечения.⁶¹
- Несмотря на наличие большого количества вариантов оценки, основной набор мероприятий по оценке результатов /исходов при лечении гемофилии ещё требует своего окончательного определения. Такой основной набор в идеале должен быть применим к клиническим и культурным реалиям лечения гемофилии по всему миру.^{12,13}
- См. главу 11 «Оценка результатов».

БИБЛИОГРАФИЯ

1. WHO Hereditary Diseases Programme. *Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia*, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. *Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting*, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. Accessed January 14, 2020.
4. Global Conference on Primary Health Care. *Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. *Integrated Care Models: An Overview (Working Document)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://webprod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. *Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3)*. Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf. Accessed November 14, 2019.
10. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
11. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
12. World Federation of Hemophilia. *World Bleeding Disorders Registry*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
13. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
14. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. *Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf. Accessed April 18, 2020.
15. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
16. O'Mahony B. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.

18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
20. World Federation of Hemophilia. *WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
25. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Varias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
45. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

2 Комплексное лечение гемофилии

Elena Santagostino¹ (Елена Сантагостино) | Alison Dougall² (Элисон Дугалл) | Mathieu Jackson³ (Мэтью Джексон) | Kate Khair⁴ (Кейт Кейр) | Richa Mohan⁵ (Рича Моэн) | Kim Chew⁶ (Ким Чу) | Augustas Nedzinskas⁷ (Аугустас Недзинскас) | Margareth C. Ozelo⁸ (Маргарет К. Озело) | H. Marijke van den Berg⁹ (Х. Марийке ван дер Берг) | Glenn F. Pierce¹⁰ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹¹ (Алок Шривастава)

¹ Центр гемофилии и тромбоза Анджело Бьянчи Бономи, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Милан, Италия; и Соби, Базель, Швейцария

² Факультет специализированной детской и взрослой стоматологии, школа стоматологии, Дублинский Тринити-Колледж, Дублинская университетская стоматологическая клиника, Дублин, Ирландия

³ Центр компетенций по сотрудничеству с пациентами и общественностью, Монреальский университет, Монреаль, Квебек, Канада

⁴ Центр исследования опыта и результатов лечения Исследовательского подразделения по вопросам детского здоровья, заболеваний и ограничений жизнедеятельности (ORCHID) и детская больница «Great Ormond Street», Лондон, Великобритания

⁵ Общество исследований и разработок «Empowering Minds», Нью-Дели, Индия

⁶ Куала-Лумпур, Малайзия

⁷ Арёгала, Литва

⁸ INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP (Центр гематологии и гемотерапии), Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия

⁹ Фонд исследования гемофилии PedNet, Барн, Нидерланды

¹⁰ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

2.1 | Введение

- Гемофилия – это редкая наследственная связанная с X-хромосомой коагулопатия, характеризующаяся дефицитом фактора свёртывания VIII (FVIII) - гемофилия А, или фактора IX (FIX) - гемофилия В. Дефициты фактора являются результатом патогенных вариаций в генах фактора свёртывания *F8* и *F9*.
- Наилучшие оценки распространённости гемофилии, основанные на самых надёжных данных национальных пациентских регистров и результатах недавних ежегодных всемирных обзоров Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), указывают на то, что в мире существует 1125000 мужчин с гемофилией, большая часть из которых не диагностирована, включая предположительно 418000 мужчин с тяжёлой гемофилией.¹

Гемофилия А и В

- Гемофилия А встречается гораздо чаще, чем гемофилия В. По оценкам, гемофилия А составляет 80%-85% всех случаев гемофилии; гемофилия В составляет 15%-20% всех случаев гемофилии. Распространённость гемофилии А всех степеней тяжести при рождении - 24,6 случаев на 100 000 мужчин (9,5 случаев тяжёлой гемофилии А) и 5,0 случаев гемофилии В всех степеней тяжести на 100 000 мужчин (1,5 случая тяжёлой гемофилии В).¹
- Гемофилия обычно наследуется через X-хромосому с мутацией гена *F8* или *F9*. Однако оба гена *F8* и *F9* подвержены

новым мутациям, и около 30% всех случаев заболевания являются результатом спонтанных генетических вариаций. Согласно перспективным исследованиям более 50% вновь диагностированных лиц с тяжёлой гемофилией не имеют случаев заболевания гемофилией в семье.^{2,3}

- Гемофилией обычно болеют только мужчины, унаследовавшие аномальную материнскую X-хромосому. Женщины с гемофилией (FVIII или FIX <40 МЕ/дл) встречаются редко; в таких случаях обе X-хромосомы являются аномальными, или одна аномальна, а другая неактивна. Женщин с одной аномальной X-хромосомой называют носительницами гемофилии.⁴
- Геморрагии, поражения опорно-двигательного аппарата и другие последствия гемофилии обычно встречаются у мужчин с гемофилией, но могут быть и у определённой части женщин-носительниц. Так как исходный уровень активности фактора у носительниц может быть нормальным или сниженным в разной степени, симптомы и осложнения гемофилии у женщин встречаются реже, и поэтому их часто не диагностируют; суставные кровотечения у носительниц часто остаются незамеченными, и отсутствие диагностики приводит к худшим отдалённым последствиям для суставов. Необходимо улучшить диагностирование и лечение проблем с кровотечениями у носительниц. (См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Носительницы».)

Клиническая диагностика

- Гемофилию следует подозревать у лиц, имеющих в анамнезе следующие симптомы:
 - частое появление синяков;
 - “спонтанные” кровотечения (т.е. кровотечения без явной /известной причины), особенно в суставы, мышцы и мягкие ткани;
 - обильные кровотечения после травм или операций.

- Ранние симптомы кровоизлияний в суставы у детей самого младшего возраста являются основным признаком тяжёлой гемофилии.⁵ (См. также: “Признаки кровотечений” ниже.)
- При подозрении на гемофилию лечащий врач должен собрать анамнез кровотечений пациента и семейный анамнез аномальных или необъяснимых кровотечений у братьев и сестёр или у родственников-мужчин по материнской линии (т.е. двоюродных братьев, дядьёв или деда по матери). Это нужно для оценки пути наследования, что способствует диагностике.
- Точная диагностика гемофилии важна для информированного решения о правильном лечении. Окончательный диагноз гемофилии основывается на анализе активности фактора, демонстрирующем дефицит FVIII или FIX.
- См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» и главу 4 «Генетическая оценка».

Кровотечения

- Характерным фенотипом при гемофилии является тенденция к кровоточивости. Тяжесть кровотечений при гемофилии обычно коррелирует со степенью дефицита фактора свёртывания (см. таблицу 2-1).
- Лица со среднетяжёлой гемофилией могут не испытывать аномальных или длительных кровотечений до момента серьёзной травмы или хирургического вмешательства.
- У лиц с тяжёлой гемофилией кровотечения бывают чаще всего в суставы, мышцы и внутренние органы (см. Таблицы 2-2 и 2-3).
- У новорожденных и детей до 2 лет с тяжёлой гемофилией наиболее частые виды кровотечений включают^{6,7}:
 - кровотечения в мягкие ткани и внутримышечные кровотечения;
 - кровотечения, связанные с медицинскими процедурами (например, прокол вены, установка центрального катетера, обрезание, неонатальный пяточный тест);
 - кровотечения из слизистых оболочек (например, оральных, назальных);
 - экстракраниальные кровотечения.

- Некоторые виды кровотечений могут быть опасны для жизни и требуют немедленного лечения и обращения за медицинской помощью.
- См. таблицу 2-2 и главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации».

Обучение пациентов/ухаживающих лиц

- Лица с гемофилией и родственники/ухаживающие лица должны получать всестороннее обучение в области лечения гемофилии, особенно в области профилактики и лечения кровотечений и терапии поражений опорно-двигательного аппарата, приобретения важных навыков самостоятельного лечения, включая распознавание кровотечений, самостоятельную терапию, ведение записей, уход за зубами и управление рисками.^{10,11} (См. 2.5 «Лечение на дому» – «Самостоятельное лечение», ниже.)

2.2 | Комплексная терапия

- Комплексное лечение гемофилии включает многопрофильные медицинские услуги, необходимые для диагностирования и лечения заболевания и его осложнений. Эти услуги обычно предоставляются центром лечения гемофилии или комплексным центром лечения гемофилии, как описано в главе 1: Принципы лечения – Принцип 1: Координация и предоставление лечения гемофилии на национальном уровне. Комплексная терапия укрепляет физическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни лиц с гемофилией, снижает заболеваемость и смертность.¹¹⁻¹³ Она должна основываться на принципах семейной терапии, особенно в области диагностики и лечения носительниц.^{11,14}

Основные компоненты комплексной терапии

- Гемофилия – это редкое наследственное заболевание, сложное в диагностике и лечении. Оптимальное лечение, особенно для лиц с тяжёлыми формами заболевания, требует большего, чем просто лечение острых кровотечений.
- Приоритеты в лечении гемофилии включают нижеследующее^{10,11}:
 - профилактику кровотечений и повреждения суставов;

ТАБЛИЦА 2 -1 Соотношение тяжести кровотечений и уровня фактора свёртывания⁸

Степень тяжести	Уровень активности фактора свёртывания	Кровотечения
Тяжёлая	<1 МЕ/дл (<0,01 МЕ/мл) или <1% от нормы	Спонтанные кровоизлияния в суставы или мышцы, в основном при отсутствии определяемых гемостатических угроз
Умеренная	1-5 МЕ/дл (0,01-0,05 МЕ/мл) или 1-5% от нормы	Периодические спонтанные кровотечения; длительные кровотечения при небольших травмах или хирургических вмешательствах
Лёгкая	5-40 МЕ/дл (0,05-0,40 МЕ/мл) или 5-<40% от нормы	Тяжёлые кровотечения при серьёзных травмах или хирургических вмешательствах; редкие спонтанные кровотечения

- немедленное лечение геморрагических эпизодов, включая ЛФК и реабилитацию после кровоизлияний в суставы;
- обезболивание;
- лечение поражений опорно-двигательного аппарата;
- профилактику и элиминацию ингибиторов;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- уход за зубами;
- оценку качества жизни и психосоциальную поддержку;
- генетическое консультирование и диагностику;
- непрерывное обучение и поддержку пациента/ родственника или лица, обеспечивающего уход.
- Неотложная помощь должна быть доступна в любое время и включать нижеперечисленные услуги и ресурсы^{10,11}:
 - услуги лаборатории в области коагуляции с возможностью выполнять верные и точные анализы фактора свёртывания и тестирование на ингибиторы;
 - при наличии - предоставление концентратов фактора свёртывания (КФС), вирус-инактивированных плазматических или рекомбинантных, а также других гемостатических средств, таких как десмопрессин и антифибринолитики (транексамовая кислота или эpsilon-аминокапроновая кислота [ЭАКК]);
 - при отсутствии КФС - предоставление безопасных компонентов крови, таких как свежезамороженная плазма (СЗП) и криопреципитат, при условии надлежащего скрининга, тестирования и/или вирусной инактивации;
 - гипсование и/или шинирование для иммобилизации и средства мобильности/поддержки, по необходимости.
- См. главу 5 «Гемостатические препараты».

Команда комплексной терапии

- Разнообразные нужды лиц с гемофилией и их семей лучше всего обеспечивает многопрофильная команда знающих медиков с опытом лечения гемофилии, действующих в соответствии с принятыми протоколами, практиками и национальными стандартами терапии, если таковые имеются.^{10,15,16}

Партнёрство «пациент/медработник» и принятие решений

- Лица с гемофилией считаются важными ключевыми участниками команды комплексной терапии, благодаря ежедневной самостоятельной терапии они становятся экспертами и партнёрами в лечении своего заболевания.
- Важно вовлекать пациентов (и их родителей/ухаживающих лиц) в принятие решений; учитывать их индивидуальные предпочтения, ценности и личный опыт;¹⁷ необходимо достигать с ними консенсуса по поводу планов краткосрочной и долгосрочной терапии. Все стороны должны быть вовлечены в истинно совместное принятие решений путём информированных обсуждений доступных вариантов лечения и ожидаемых результатов. Необходимо

ТАБЛИЦА 2 – 2 Локализация кровотечений при гемофилии⁹

Серьёзные	<ul style="list-style-type: none"> • Суставы (гемартроз) • Мышцы, особенно их глубокие слои (подвздошно-поясничная, икроножная, предплечье) • Слизистые оболочки полости рта, носа и мочевого тракта
Жизнеугрожающие	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрочерепные • Шея/горло • Желудочно-кишечные

ТАБЛИЦА 2 – 3 Приблизительная частота кровотечений различной локализации

Локализация кровотечения	Приблизительная частота
Суставы	70-80%
<ul style="list-style-type: none"> • Чаще в шарнирные суставы: голеностопы, колени, локти • Реже в многоосные суставы: плечи, запястья, бёдра 	
Мышцы	10-20%
Другая локализация (серьёзные кровотечения)	5-10%
Центральная нервная система	<5%

задействовать научно обоснованные рекомендации руководства, учитывать плюсы и минусы различных вариантов, а также выраженные опасения и ценности пациентов и ухаживающих за ними лиц.¹⁸ Команда должна совместно разрабатывать и периодически обновлять индивидуальную программу лечения, с которой пациент/ухаживающее лицо может сверяться, и которую можно предоставлять другим лицам, задействованным в терапии и уходе.

- Роль пациентов растёт, они уже не только активные члены в команде лечащих их медиков. Они становятся полноправными членами команды медиков, занимающихся исследованиями, медицинским образованием и обучением студентов, вкладывающими свой ценный опыт и собственное понимание проблем.¹⁷

Многопрофильная команда

- Стержень команды обычно состоит из врача-руководителя, медсестры-координатора, специалиста ЛФК, лаборанта и консультанта по психосоциальным вопросам; все они должны пройти специальную подготовку в области гемофилии.
 - Врач-руководитель (обычно детский и/или взрослый гематолог или доктор, имеющий подготовку и опыт в области лечения гемофилии и других коагулопатий) контролирует лечение пациента, включая

направления на лабораторные анализы, назначение терапии и наблюдение за состоянием его здоровья и медицинскими нуждами.

- Медсестра-координатор, которая должна быть обучена лечению пациентов с коагулопатиями, координирует лечение и помощь, предоставляемые многопрофильной командой, проводит обучение пациентов и членов их семей, учит навыкам лечения на дому и другим особенностям ухода, оценивает состояние пациентов и, где это уместно, предоставляет первичную медицинскую помощь.
- Специалист ЛФК играет важную роль в обучении лиц с гемофилией и ухаживающих лиц за ними, мерам профилактики, в обеспечении полного функционального восстановления после каждого кровотечения, и консультирует пациентов о том, как сохранить здоровье опорно-двигательного аппарата.¹⁹ Другие специалисты по опорно-двигательному аппарату (т.е. эрготерапевт, специалист по физиотерапии, специалист по лечебной физкультуре/ реабилитации, ревматолог, ортопед, хирург-ортопед) предоставляют терапию конкретных заболеваний опорно-двигательного аппарата.
- Лаборант выполняет специализированные анализы крови для диагностики заболевания и наблюдения за ходом его лечения, включая коагуляционные тесты, анализы фактора и тесты на ингибитор.
- Консультанты по психосоциальным вопросам (предпочтительно – социальные работники или психологи) проводят психосоциальную оценку и предоставляют консультации и/или направляют в государственные социальные службы.
- Задачи, выполняемые основными членами команды, в разных центрах могут различаться в зависимости от наличия кадров и опыта обученного персонала и системы организации обслуживания в центре.
- Команда комплексной терапии должна также включать или рекомендовать стоматологов с опытом лечения пациентов с гемофилией, и других специалистов, необходимых для решения особых медицинских и связанных со здоровьем проблем, которые могут испытывать лица с гемофилией и носительницы, включая нижеследующие специализации:
 - специалист по лечению хронической боли;
 - фармаколог;
 - генетик;
 - гепатолог;
 - инфекционист;
 - иммунолог;
 - акушер/гинеколог;
 - консультант по проφοриентации.
- Могут потребоваться другие медицинские специалисты для лечения сопутствующих заболеваний, вызванных возрастом, образом жизни или другими обстоятельствами. (См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Сопутствующие заболевания».)

- Подробные протоколы клинической терапии необходимы для обеспечения преемственности лечения в случае кадровых перестановок в команде комплексной терапии.^{10,15,16}
- Опыт и знания в лечении гемофилии необходимо культивировать, этому способствуют наставничество и стипендиальные программы, они дают возможность привлекать в эту область медицинских работников и повышать уровень знаний о заболевании.

Рекомендация 2.2.1:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует координированное предоставление комплексной терапии многопрофильной командой опытных медиков, компетентных в лечении гемофилии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Основные члены команды комплексной терапии - это врач-руководитель, медсестра-координатор, специалисты по опорно-двигательному аппарату, лаборант, специалист по психосоциальным вопросам, пациент и родственники или ухаживающие лица. Задачи, выполняемые ключевыми членами команды, в разных центрах могут отличаться в зависимости от наличия кадров и опыта обученного персонала и системы организации обслуживания в центре. **КР**

Рекомендация 2.2.2:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует наличие доступа к нижеперечисленному:
 - надлежащая неотложная помощь в любое время;
 - лаборатория коагулологии, способная выполнять анализы фактора свёртывания и тестирование на ингибиторы;
 - соответствующие концентраты фактора свёртывания (КФС), плазматические или рекомбинантные, а также другие гемостатические средства, такие как десмопрессин, эмицизумаб и антифибринолитики;
 - если КФС недоступны - безопасные компоненты крови, такие как свежезамороженная плазма (СЗП) и криопреципитат, которые прошли надлежащий скрининг, тестирование, и/или вирусную инактивацию;
 - гипсование и/или шинирование для иммобилизации и средства мобильности/поддержки, по необходимости;
 - другие специалисты для решения особых медицинских вопросов, которые могут возникнуть у некоторых пациентов, по мере необходимости. **КР**

Рекомендация 2.2.3:

- Для всех пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует ведение письменных протоколов клинической терапии, они необходимы для обеспечения преемственности лечения в случае кадровых перестановок в коллективе клиники. **КР**

Функции программы комплексной терапии

- Программа комплексной терапии способствует практической реализации принципов комплексного лечения гемофилии. Основные функции описаны ниже.

Координация и предоставление лечения

- Программа комплексной терапии обеспечивает для пациентов и их семей централизованную координацию терапии, задействуя специалистов многопрофильной команды, услуги, медицинское оборудование и учреждения, больничные койко-дни и поликлинические услуги (регулярные медосмотры и иные посещения).
- Лица с гемофилией нуждаются в регулярном наблюдении и оценке их состояния и обстоятельств жизни. Оценка должна производиться минимум раз в год; наблюдение за пациентами со среднетяжёлой или лёгкой формой заболевания может быть менее частым.²⁰
- Направления к другим специалистам (например, стоматологу, хирургу, акушеру/гинекологу), включая информирование о плане лечения всех учреждений и специалистов, делаются в рамках программы. Это обеспечивает пациентам оптимальное лечение специалистами с соответствующими знаниями о гемофилии. В планирование и координацию процедур должны вовлекаться пациенты/родственники или ухаживающие лица, а также все требуемые специалисты (например, для хирургии - анестезиолог, хирург и хирургический персонал, включая медсестёр).²⁰⁻²²
- Необходимо и важно непрерывное сотрудничество с пациентами и родственниками или ухаживающими лицами по разработке, проверке и оптимизации плана комплексной терапии.

Рекомендация 2.2.4:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует многопрофильные осмотры, включая оценку гематологической картины, опорно-двигательного аппарата и качества жизни ключевыми членами команды комплексной терапии, как минимум ежегодно (каждые полгода для детей).
- ПРИМЕЧАНИЕ: Небольшие центры и семейные врачи могут предоставлять первичную медицинскую помощь и лечение некоторых осложнений гемофилии, пользуясь частыми консультациями комплексного центра лечения гемофилии, это особенно актуально для пациентов, проживающих далеко от ближайшего центра лечения гемофилии.

Пациентские регистры и сбор данных

- Программа комплексной терапии способствует централизованному сбору данных о пациентах, о локализациях кровотечений, видах и дозах предоставленной терапии, об осложнениях, вызванных терапией, об оценке долгосрочных результатов для опорно-двигательного аппарата и других систем организма, об оценке со слов пациента (например, виды деятельности, вызывающие кровотечения, острая и хроническая боль, количество пропусков учёбы или

работы, воздействие гемофилии на повседневную деятельность). Всемирный регистр коагулопатий ВФГ (ВРК) – это онлайн-платформа, предназначенная для использования центрами лечения гемофилии по всему миру и для сбора данных, позволяющих оценивать результаты лечения и направлять клиническую практику.²³

- Записи о пациентах должны вестись в строгом соответствии с законами о соблюдении конфиденциальности и другим законодательством стран, желательно в электронном регистре пациентов, который должен регулярно обновляться уполномоченными сотрудниками клиники при прямом или косвенном участии пациентов.
- Систематический сбор данных также облегчает проверку услуг, предоставляемых центром лечения гемофилии, с целью улучшения предоставляемого лечения и ухода и помощи пациенту в поддержании состояния своего здоровья.
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения», главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата» и главу 11 «Оценка результатов».

Рекомендация 2.2.5:

- По всем пациентам с гемофилией ВФГ рекомендует при наличии возможности вести систематический сбор данных в пациентских регистрах. Это позволит информированно выделять ресурсы, способствовать улучшению услуг по предоставлению лечения и поддерживать сотрудничество между центрами в области обмена данными и ведения исследований. **КР**

Клинические исследования

- Необходимо использовать все возможности для проведения базовых и клинических исследований в области гемофилии. Так как количество пациентов с гемофилией в отдельных центрах может быть ограничено, клинические исследования лучше проводить в сотрудничестве с другими центрами лечения гемофилии и национальными объединениями пациентов с гемофилией, такими как национальные членские организации (НЧО) в составе ВФГ.

Обучение и поддержка пациентов/ухаживающих лиц

- Необходимо организовывать образование и обучение лечению на дому (там, где лечение возможно), желательно с наблюдением за приверженностью лечению.
- Семьи пациентов и ухаживающие лица должны получать непрерывную поддержку, включая определение ресурсов и/или разработку стратегий, позволяющую им адаптироваться к жизни с гемофилией.
- Потенциальные сложности, которые могут возникнуть в повседневной жизни пациентов и членов их семей, особенно связанные с лечением кровотечений, включают следующее:
 - изменения, связанные с различными этапами роста и развития (особенно подростковый возраст и период старения);

- приверженность сложному режиму лечения, требующему частых ВВ инфузий, отвлекающих от других важных семейных забот²⁴;
 - проблемы с получением образования и/или с работой;
 - проблемы психосоциального характера и психического здоровья;
 - проблемы кровотечений и репродуктивные проблемы у носительниц.
- В сотрудничестве с гемофилическими пациентскими организациями программа комплексного лечения помогает наладить работу групп поддержки в области гемофилии, образовательные семинары и активный отдых, например, лагеря для пациентов с гемофилией.
 - См. 2.5 «Лечение на дому» и 2.8 «Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую», ниже, и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».

Рекомендация 2.2.6:

- **ВФГ рекомендует предоставлять лицам с гемофилией, членам их семей и ухаживающим за ними лицам качественное обучение, обеспечивающее возможность проводить самостоятельное лечение и дающее достаточное понимание заболевания. Это необходимо для профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений, а также для планирования жизни. КР**

Рекомендация 2.2.7:

- **Для лиц с гемофилией и членов их семей ВФГ рекомендует продвижение и/или поддержку образовательных и рекреационных мероприятий в сотрудничестве с пациентскими организациями; это даст им возможность открыть новые увлечения и способности и обзавестись поддерживающими связями с различными членами гемофилического сообщества. КР**

2.3 | Фитнес и физическая активность

- Физическая активность важна для поддержания нормального нейромышечного развития и хорошей физической формы.¹⁹
- По сравнению с общей популяцией у лиц с гемофилией возможен повышенный риск появления низкой минеральной плотности костей, в том числе из-за таких факторов риска, как степень тяжести гемофилии и гемофилическая артропатия, а также возникающая в результате этого неподвижность.²⁵ Методы поддержания здоровья костей включают профилактику гемартроза, регулярные физические упражнения и поступление в организм достаточного количества витамина D и кальция.^{26,27}
- Для пациентов со значительными функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата рекомендуются упражнения с отягощением, которые способствуют повышению плотности костей и её поддержанию; выполнять

их следует в той мере, в которой это позволяет функциональное состояние суставов.²⁶

- Выбор упражнений должен соответствовать предпочтениям/интересам пациентов, их физическому состоянию и возможностям, местным условиям и имеющимся ресурсам.
- Следует поощрять занятия бесконтактными видами спорта, такими как плавание, ходьба, бег трусцой, гольф, бадминтон, стрельба из лука, езда на велосипеде, гребля, парусный спорт и настольный теннис.
- Не рекомендуются контактные или травмоопасные виды спорта, такие как футбол, хоккей, регби, бокс и борьба, а также высокоскоростные виды спорта, такие как мотогонки и лыжи. Эти виды спорта могут вызвать опасные для жизни травмы, поэтому при занятии ими пациенты должны быть на адекватной профилактике и хорошо осознавать потенциальные риски.
- Лицам с гемофилией, занимающимся любыми контактными видами спорта, следует использовать при этом сделанные по индивидуальным меркам зубные капы – они предотвращают травмы и повреждения зубов и мягких тканей полости рта.²⁸
- Организованные спортивные программы предпочтительнее стихийных занятий спортом, при которых может не хватать защитного оборудования и наблюдения.
- В идеале перед занятиями новым видом спорта или физической активности лицам с гемофилией (или их родственникам или лицам, обеспечивающим уход) следует проконсультироваться со специалистом ЛФК, чтобы обсудить их приемлемость, требуемые средства защиты, профилактику (прикрытие фактором и другие меры), а также физические навыки, необходимые для начала такой деятельности. Это особенно важно, если у пациента есть сустав с повторяющимися кровотечениями (т.е. сустав-мишень).²⁹
- Важно вести непрерывное обучение пациента/лица, обеспечивающего уход, о физическом воздействии того или иного занятия с точки зрения гемофилии (т.е. сгибание сустава, суставные или мышечные травмы), тогда они смогут делать информированный выбор, соответствующим образом адаптировать самостоятельное лечение, и ответственно определять степень своего участия в занятиях спортом и физическими упражнениями.
- На время физической активности суставы-мишени можно защищать фиксатором или шиной, особенно при отсутствии прикрытия фактором.^{30,31}
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

Рекомендация 2.3.1:

- **Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует популяризировать физическую активность и занятия фитнесом, при этом особое внимание следует уделять поддержанию здорового состояния костей, укреплению мышц, развитию координации, физическому функционированию, правильной массе тела и позитивной самооценке. КР**

Рекомендация 2.3.2:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует поощрение занятий бесконтактными видами спорта. Следует избегать контактных и травмоопасных, а также высокоскоростных видов спорта и деятельности, кроме случаев, когда пациент следует режиму профилактики, способной обеспечить адекватное прикрытие в ходе таких занятий и хорошо проинформирован о потенциальных рисках и о других требуемых мерах защиты.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При выборе спортивных занятий необходимо учитывать индивидуальное физическое состояние и возможности, предпочтения и интересы, местные обычаи и имеющиеся ресурсы. **КР**

Рекомендация 2.3.3:

- Для лиц с гемофилией перед началом занятий каким-либо видом спорта или физических упражнений ВФГ рекомендует провести консультацию со специалистом ЛФК или другим специалистом по опорно-двигательному аппарату, чтобы обсудить, соответствуют ли эти занятия состоянию пациента и каковы требования к физическим навыкам этого пациента и/или к защитной экипировке. **КР**

2.4 | Адьюнктивная терапия

- Адьюнктивные виды терапии важны для лечения кровотечений, особенно если гемостатические препараты и гемостатические средства ограничены (или недоступны); их использование может снизить требуемое количество лекарственного препарата.
- Меры оказания первой помощи являются ключевым компонентом адьюнктивной терапии. В дополнение к КФС для повышения уровня фактора (или к десмопрессину при лёгкой форме гемофилии А) используются действия по схеме PRICE (по английским словам: «protection» - защита, «rest» - покой, «ice» - лёд, «compression» - сдавливание (компрессия), «elevation» - приподнятое положение). Они основаны на обычном протоколе при травмах, включающем обеспечение покоя, применение льда, компрессии и приподнятия (RICE - по английским словам: «rest» - покой, «ice» - лёд, «compression» - сдавливание (компрессия), «elevation» - приподнятое положение), он может быть использован при суставных и мышечных кровоизлияниях. При другом подходе под названием-акронимом POLICE (“protect” - защита, “optimal loading” - оптимальная нагрузка, “ice” - лёд, “compression” - компрессия и “elevation” - приподнятое), “покой” заменяется “оптимальной нагрузкой”, что обращает внимание на необходимость сочетать покой с ранней мобилизацией и постепенным увеличением весовой нагрузки для предотвращения осложнений, связанных с обездвиженностью.³² Важно рассмотреть приемлемость тех или иных мер в конкретной ситуации.

- В последние годы идут дискуссии о применении льда. Его считают полезным для купирования острой боли при кровоизлияниях в суставы и для сокращения кровотока в повреждённых тканях.³³ Одно из исследований указывает на то, что охлаждающее действие льда может препятствовать коагуляции и замедлять процесс гемостаза.³⁴ Однако сторонники противоположного мнения отмечают, что лёд облегчает боль многим пациентам с гемофилией, и что при отсутствии доступа к терапевтическим препаратам при острой и хронической боли лёд является их единственным возможным «лечением».³⁵⁻³⁷
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – «Кровоизлияния в суставы» – «Адьюнктивная терапия».
- ЛФК и реабилитация особенно важны для улучшения функций и выздоровления после скелетно-мышечных кровотечений, а также для лиц с диагностированной гемофилической артропатией.^{38,39}
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – «Кровоизлияния в суставы» – «ЛФК и реабилитация» и главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата» – «Гемофилическая артропатия и контрактуры суставов» – «ЛФК при гемофилической артропатии».
- Антифибринолитики эффективны в качестве адьюнктивной терапии при кровотечениях из слизистых оболочек и инвазивных стоматологических процедурах. (См. 2.7 «Стоматологический уход и лечение», ниже, и главу 5 «Гемостатические препараты» – «Другие фармакологические возможности».)
- Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 можно применять при воспалении суставов после острых кровотечений и при хроническом артрите.⁴⁰ (См. 2.6 «Обезболивание», ниже.)
- Дополнительные методы обезболивания (например, медитация, отвлечение, осознанность или музыкальная терапия) также могут быть полезны пациентам с хронической гемофилической артропатией. (См. 2.6 «Обезболивание», ниже.)

Рекомендация 2.4.1:

- Для лиц с гемофилией с кровоизлиянием в мышцу или сустав ВФГ рекомендует дополнительно к повышению уровня фактора следовать принципам PRICE (защита, покой, лёд, компрессия и приподнятие). **КР**

Рекомендация 2.4.2:

- Для лиц с гемофилией, восстанавливающихся после кровоизлияния в мышцу или сустав, ВФГ рекомендует постепенный возврат к физической активности под наблюдением специалиста ЛФК с опытом лечения гемофилии. Это необходимо для оценки того, что возобновилось нормальное двигательное восстановление и координация движений.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Для детей с гемофилией, восстанавливающихся после кровоизлияния в мышцу или сустав, специалист ЛФК и родственник или ухаживающее лицо должны оставаться на связи, чтобы иметь возможность обсудить и решить, какие виды спорта и физической

активности подходят для постепенной реабилитации ребёнка. **КР**

Рекомендация 2.4.3:

- Для лиц с гемофилией и диагностированной гемофилической артропатией или прошедших лечение после скелетно-мышечных кровотечений ВФГ рекомендует ЛФК и реабилитационные мероприятия. **КР**

Рекомендация 2.4.4:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует использование антифибринолитиков (например, транексамовая кислота, эpsilon-аминокапроновая кислота [ЭАКК]) отдельно или в качестве адьювантной терапии, особенно для лечения кровотечений из слизистых оболочек и при инвазивных стоматологических процедурах. **КР**

2.5 | Лечение на дому

- Лечение на дому предоставляет лицам с гемофилией немедленный доступ к КФС или другим гемостатическим препаратам и гемостатическим средствам (например, эмицизумаб, десмопрессин, антифибринолитики), что позволяет обеспечить раннее оптимальное лечение. Благодаря этому пациенты испытывают меньше боли, у них реже нарушаются функции и реже возникает длительная нетрудоспособность, существенно снижается количество госпитализаций в связи с осложнениями, вызванными гемофилическими кровотечениями. Всё эти преимущества особенно выражены у пациентов, находящихся на профилактике по сравнению с пациентами, получающими эпизодическое лечение.⁴¹⁻⁴³
- Лечение на дому также обеспечивает лицам с гемофилией существенно лучшее качество жизни, что включает меньшее количество пропусков учёбы/работы, возможность безопасно заниматься бóльшим количеством видов спорта и физической деятельности, сохранять рабочие места и более свободно путешествовать.⁴⁴
- Лечение на дому должно осуществляться при внимательном наблюдении специалистов команды комплексного лечения и назначаться только после всестороннего обучения и подготовки пациента и лиц, осуществляющих уход.^{41,42}
- Обучение должно включать доведение важной информации о гемофилии и об основах лечения на дому, а именно следующее:
 - распознавание кровотечений и часто встречающихся осложнений;
 - оказание первой помощи;
 - расчёт дозы;
 - хранение, приготовление и введение КФС и/или других терапевтических препаратов;
 - методы асептики;
 - прокол вены (либо доступ через центральный венозный катетер) и самостоятельные инфузии/инъекции;
 - ведение записей;

- правильное хранение и утилизация игл/острых предметов;
- удаление пролитой крови.
- Программа сертификации в области терапии на дому для пациентов/ухаживающих лиц, способствует подтверждению и обеспечению готовности к началу лечения на дому.
- При клинических проверках необходимо проверять и оценивать у пациентов и родственников, обеспечивающих уход, их приверженность терапии, уровень обучения, понимание сути эпизодической и профилактической терапии, техники введения инфузий/инъекций и ведения записей о кровотечениях.
- См. также: “Самостоятельное лечение” ниже.

Заместительная терапия фактором свёртывания

- В идеале лечение на дому следует проводить безопасными препаратами КФС, которые удобно разводить. КФС можно хранить при комнатной температуре либо в бытовом холодильнике, это зависит от препарата. Лица с гемофилией должны хорошо уметь делать самостоятельные инъекции, чтобы сокращать время от начала симптомов до начала терапии, что в свою очередь предотвращает поражение суставов.⁴⁵
- Лечение на дому препаратами КФС можно начинать с раннего детского возраста при нормальном венозном доступе и наличии мотивации у родственников, обеспечивающих уход; они должны пройти комплексное обучение. Дети старшего возраста и подростки могут научиться делать инфузии самостоятельно, получив информацию и тренинг у медсестры-координатора, работающей с пациентами с гемофилией (или у патронажной медсестры, делающей инфузии, там, где она есть), также необходимо, чтобы в этом их поддерживала семья.
- См.: “Самостоятельное лечение” ниже и главу 6 «Профилактика при гемофилии».

Новые виды гемостатических препаратов

- Использование новых инновационных препаратов с иными путями введения требует тщательно спланированного обучения и подготовки пациентов и ухаживающих лиц, а также наблюдения, включающего специальную подготовку для лиц, переходящих на другой вид терапии (например, с заместительной терапии внутривенным фактором на подкожную терапию заменителем фактора - эмицизумабом).
- Пациенты и ухаживающие лица должны понимать разницу, преимущества и любые риски, связанные с определённым видом терапии. Важно, чтобы они понимали, как наблюдать за ходом лечения и за реакцией организма, а также в каких случаях им необходимо обратиться в свое медицинское учреждение и/или в центр лечения гемофилии (например, при прорывном кровотечении или перед хирургическим вмешательством).

Эмицизумаб

- Лицам с гемофилией А на профилактике эмицизумабом можно начинать лечение на дому после соответствующего

тщательного обучения технике введения подкожных инъекций.⁴⁶

- Эмицизумаб и разрабатываемые нефакторные вещества отличаются от традиционных видов профилактики, так как они не замещают недостающий фактор коагуляции, вводятся подкожно и в некоторых случаях могут вводиться достаточно редко – раз или два в месяц.⁴⁷ Кроме того, у этих веществ нет пиковых и минимальных остаточных значений на кривых защитного уровня, как это наблюдается при профилактических режимах лечения фактором.
- Подкожный способ введения эмицизумаба уже упрощает введение профилактики для детей самого младшего возраста; это делается без устройств центрального венозного доступа (УЦВД). Эмицизумаб даёт возможность начала профилактики с рождения, обеспечивая защиту новорожденным и младенцам с тяжёлой гемофилией А с только что поставленным диагнозом; тем не менее в отношении детей возрастом младше 1 года требуется проведение дальнейших исследований.⁴⁸
- Эмицизумаб не предназначен для лечения эпизодов острых кровотечений. Прорывные кровотечения купируются дозами КФС (или препаратами шунтирующего действия у пациентов с ингибиторами), достаточными для достижения гемостаза. При лечении прорывных кровотечений у пациентов, принимающих эмицизумаб, требуется осторожность, так как у нескольких пациентов при сочетанном применении активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) произошли случаи венозной тромбоземболии или тромботической микроангиопатии.⁴⁹ Прочтите листок-вкладыш препарата, где содержатся предостережения и рекомендации по управлению рисками.
- См. главу 5 «Гемостатические препараты», главу 6 «Профилактика при гемофилии» и главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».

Самостоятельное лечение

- Самостоятельное лечение нацелено на расширение возможностей пациентов путем передачи им навыков и знаний, необходимых для того, чтобы разбираться в собственном лечении и применять их в повседневной жизни, контролируя своё заболевание и минимизируя его воздействие на физическое и психическое здоровье.⁴⁵ Для лиц с гемофилией самостоятельное лечение требует чёткого понимания механизмов возникновения кровотечений и стратегии лечения (когда и как лечить и какую дозу принимать).⁴⁵
- Основные навыки самостоятельного лечения, требуемые для лиц с гемофилией, включают следующее⁴⁵:
 - распознавание кровотечений;
 - навыки самостоятельного выполнения инфузий/самостоятельного лечения;
 - забота о себе (т.е. здоровое питание и поддержание хорошей физической формы) и организация лечения (т.е. ведение записей, регулярное соблюдение режима лечения, поддержание достаточного запаса препаратов, навыки хранения, разведения и применения терапевтических препаратов);

- обезболивание;
- управление рисками и понимание концепции профилактики.
- Для самостоятельного лечения важно также знание соответствующих препаратов адъюнктивной терапии (например, антифибринолитики, обезболивающие) и адъюнктивных приёмов (например, принципы PRICE).
- См. 2.3 «Фитнесс и физическая активность», 2.4 «Адъюнктивная терапия» и 2.5 «Лечение на дому», выше, и 2.6 «Обезболивание», ниже.

Распознавание кровотечений

- Распознавание кровотечений, особенно в суставы и мышцы, является важной частью самостоятельного лечения, позволяющей вовремя начать терапию и минимизировать кратковременные и долгосрочные последствия кровотечений. В гемофилии отношения по принципу «ожидание и наблюдение» к потенциальным кровотечениям или пропущенным дозам может привести к наступлению и прогрессированию симптомов кровотечения, не только болезненных, но и в конечном итоге ведущих к поражению суставов.
- Для членов семьи/ухаживающих лиц важно уметь распознавать у детей младшего возраста с гемофилией даже едва уловимые признаки кровотечений; у младенцев и детей младшего возраста нежелание нагружать конечность может указывать на кровоизлияние в сустав/мышцу.⁵⁰ Признаки и симптомы часто встречающихся при гемофилии кровотечений⁵⁰ описаны в главе 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и главе 11 «Оценка результатов».
- Для пациентов на профилактике новыми видами гемостатических препаратов важно наблюдать и оценивать умение пациентов/ухаживающих лиц распознавать прорывные кровотечения и вовремя начинать эпизодическую терапию КФС или соответствующими гемостатическими средствами.

Самостоятельные инфузии/самостоятельная терапия

- Детям младшего возраста инъекции или инфузии обычно делают родители и/или ухаживающие лица, пока ребёнок не повзрослеет настолько, чтобы перейти к самостоятельной терапии.⁵¹
- Дети с гемофилией обычно обучаются самостоятельно делать инфузии или инъекции в старшем детском или раннем подростковом возрасте. Проведение самостоятельных инфузий требует навыков и опыта, приобретаемых путём проб и ошибок, необходимы также обучение и поддержка.⁴⁵ Хорошее выполнение самостоятельных инфузий – сложная задача, так как всё приходится делать одной рукой; однако к 12 годам почти все дети умеют делать инфузии самостоятельно.⁴⁵
- Выработка привычек, таких как проведение самостоятельных инфузий в соответствии с графиком профилактики, могут существенно повысить приверженность лечению.⁴⁵

Рекомендация 2.5.1:

- Пациентов с гемофилией (или лиц, ухаживающих за детьми) необходимо обучать лечению на дому. Они должны продемонстрировать, что понимают, как распознавать кровотечения, и что умеют делать инфузии себе или другим; на протяжении жизни пациента необходимо наблюдать за его навыками венозного доступа. **КР**

Самостоятельная терапия и применение лекарств

- Так как лица с гемофилией проводят самостоятельную терапию в основном на дому, медицинские работники полагаются на пациента/ухаживающее лицо в том, чтобы их информировали о виде и частоте испытываемых кровотечениях и об использовании терапевтических препаратов.⁵²
- Поэтому для пациентов/ухаживающих лиц важно вести точные записи о лечении кровотечений (на бумаге или в электронной форме), которые должны включать дату и локализацию кровотечения, дозу и номер партии использованного препарата, наличие любых нежелательных явлений, действия, связанные с кровотечением, и другие результаты, в соответствии с требованиями к отчётности.
- В настоящее время в центрах лечения гемофилии предоставляется возможность вести электронные дневники - это приложения на смартфоне, портативные беспроводные системы мониторинга и онлайн-платформы, позволяющие вводить информацию в режиме реального времени и делать прямой анализ данных. С этими инструментами медицинским работникам уже не требуется полагаться только на визиты пациентов в центр лечения гемофилии для анализа предъявленных бумажных дневников.⁵³⁻⁵⁶
- Изучение электронных дневников продемонстрировало, что их использование увеличивает количество предоставляемой информации, кроме того, представленные данные более полны.⁵³ Удалённый учёт пациентских записей также может улучшить приверженность терапии, повысить качество жизни пациентов, предоставить медработникам основания для изменения режима лечения и обеспечить лучшую связь с командой медиков.⁵⁴⁻⁵⁶

Рекомендация 2.5.2:

- Для пациентов с гемофилией подробные записи обо всех проведённых медицинских вмешательствах (причина, номер партии препарата, количество единиц и т.д.) должны документироваться и использоваться для индивидуализации планов лечения. **КР**

Управление рисками и концептуализация профилактической терапии

- Управление рисками требует умения оценивать и сравнивать шансы и риски, встречающиеся в повседневной жизни, включая контроль и управление возникающими рисками и умение отличать негативное принятие рисков и позитивное управление рисками.⁴⁵ Кроме того, требуется умение с поддержкой центра лечения гемофилии добиваться приемлемого лечения гемофилии, например, оказания скорой

или неотложной помощи, хирургического вмешательства или стоматологического лечения. (См. 2.3 «Фитнес и физическая активность», выше, 2.7 «Стоматологический уход и лечение», ниже, и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».)

- Кроме этого, медицинские работники могут обучать и направлять лиц с гемофилией в планировании ежедневной активности с тем, чтобы снижать риск кровотечений. Методика может заключаться в адаптации режима лечения к другим важным делам (например, школа и занятия спортом), ежедневному распорядку, занятиям и событиям в жизни пациентов.⁴⁵

Устройства центрального венозного доступа

- Имплантируемое устройство центрального венозного доступа обеспечивает стабильный и длительный венозный доступ, что облегчает инфузии и может быть необходимо для ведения профилактики или индукции иммунной толерантности (ИИТ) у детей младшего возраста с затруднённым венозным доступом.^{57,58}
- Осложнения и риски, связанные с хирургической имплантацией устройств центрального венозного доступа (т.е. госпитализация, кровотечение, инфекция, связанная с катетеризацией, тромбоз, поломка и/или неисправность), необходимо оценить и сравнить с преимуществами раннего начала интенсивной профилактики.⁵⁹⁻⁶¹ Для раннего начала профилактики многие педиатры и специалисты по лечению гемофилии переходят от устройства центрального венозного доступа к периферийному венозному доступу, начиная с профилактики один раз в неделю, а затем постепенно увеличивая кратность введения инфузий,⁶² это делается параллельно с более интенсивным обучением лица, обеспечивающего уход.
- Использование эмицизумаба позволяет обходиться без устройства центрального венозного доступа и во многих странах становится всё более популярным методом лечения лиц с гемофилией А. (См. главу 6 «Профилактика при гемофилии».)
- На частоту возникновения инфекций влияет соблюдение протокола ухода за устройством (включая соблюдение правил асептики), качество обучения пациента/лица, обеспечивающего уход, и дисциплинированность пользователей; следовательно, для сокращения количества осложнений важны точные рекомендации и протоколы наблюдения.⁵⁹
- Родители и ухаживающие лица должны быть обучены содержать устройство центрального венозного доступа в идеальной чистоте и тщательно промывать катетер после каждого применения, это предотвращает устройство центрального венозного доступа от инфицирования и образования в нём сгустков.⁵⁹ Сгустки и инфекции можно предотвратить использованием фибринолитиков.⁶⁰
- Важно обеспечить, чтобы родители и ухаживающие лица полностью понимали все аспекты лечения на дому и были подготовлены к трудностям и вызовам, которые часто встречаются у детей с гемофилией на разных этапах развития. (См.: 2.8 «Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую», ниже.)

- Для пациентов с затруднённым венозным доступом следует рассмотреть возможность подкожного применения нефакторной заместительной терапии (т.е. эмицизумаба). (См. главу 6 «Профилактика при гемофилии» – «Нефакторная заместительная терапия».)

Рекомендация 2.5.3:

- Для детей с гемофилией возможно использование устройства центрального венозного доступа в целях облегчения раннего доступа к лечению кровотечений и профилактике. **КР**

2.6 | Обезболивание

- Острая и хроническая боль часто встречается у лиц с гемофилией. Важна правильная оценка причины боли.⁶³
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации».

Рекомендация 2.6.1:

- Для лиц с гемофилией и острой или хронической болью ВФГ рекомендует использовать соответствующие возрасту инструменты оценки боли для определения её причины и руководства правильным обезболиванием. **КР**

Боль, вызываемая проникновением в вену

- Как правило, не нуждается в медикаментозном обезболивании. При необходимости облегчение может дать применение спрея или крема с анестетиком.⁶⁴⁻⁶⁶

Рекомендация 2.6.2:

- Для лиц с гемофилией с болью, дискомфортом или тревожностью от проникновения в вену ВФГ рекомендует применение местнодействующего спрея или крема с анестетиком в месте венозного доступа. **КР**

Боль, вызванная кровоизлиянием в суставы или мышцы

- Для остановки кровоизлияния необходимо как можно раньше начать гемостатическую терапию, при этом для купирования боли часто требуются дополнительные лекарства (см. таблицу 2-4).
- Могут потребоваться другие адъюнктивные меры.⁴⁰
- См. также главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

Рекомендация 2.6.3:

- Для лиц с гемофилией, испытывающих острую боль из-за кровоизлияния в мышцы или суставы, ВФГ рекомендует немедленное применение концентратов фактора свёртывания для остановки кровоизлияния, обезболивающие

средства и, если это целесообразно - адъюнктивные меры для минимизации боли, такие как иммобилизация, компрессия и шинирование. **КР**

Постоперационная боль

- Необходимо избегать внутримышечных инъекций обезболивающих средств.
- Постоперационное обезболивание необходимо координировать с анестезиологом или специалистом в области купирования боли.
- Вначале можно давать наркотические обезболивающие, затем – опиоиды перорально.
- При снижении боли можно применять парацетамол/ацетаминофен.

Рекомендация 2.6.4:

- Для пациентов с гемофилией, страдающих от постоперационной боли, ВФГ рекомендует купирование постоперационной боли в соответствии с рекомендациями анестезиолога или специалиста в области купирования боли. **КР**

ТАБЛИЦА 2 - 4 Стратегия обезболивания для лиц с гемофилией

1	Парацетамол/ацетаминофен <i>Если нет эффекта</i> ↓
2	Ингибитор ЦОГ-2 а (например, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид, и др.) <i>или</i> парацетамол/ацетаминофен плюс кодеин (3-4 раза в сутки) <i>или</i> парацетамол/ацетаминофен плюс трамадол (3-4 раза в сутки)
3	Морфин: Используйте препарат замедленного высвобождения вместе с препаратом быстрого высвобождения в качестве срочного обезболивающего. Повышайте использование препарата замедленного высвобождения, если препарат быстрого высвобождения используется более 4 раз в сутки.

Пояснение: Если по какой-либо причине приём лекарств был прекращён на какое-то время, лица, принимавшие и переносившие наркотические средства в высокой дозе, должны под наблюдением врача вновь начать принимать их в уменьшенной дозе или использовать менее мощное болеутоляющее.

^aИнгибиторы ЦОГ-2 необходимо применять с осторожностью для лиц с гемофилией, осложнённой гипертензией и дисфункцией почек.

Рекомендация 2.6.5:

- Для пациентов с гемофилией при постоперационной боли ВФГ рекомендует такое же обезболивание, как и для пациентов без гемофилии, включая, если применимо, внутривенное использование морфина и других наркотических обезболивающих, с последующим оральным приёмом опиоидов (например, трамадол, кодеин, гидрокодон и т.д.), а также парацетамола/ацетаминофена при утихании боли.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** За исключением селективных ингибиторов ЦОГ-2, НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) нельзя применять для пациентов с гемофилией.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Не рекомендуется внутримышечное введение обезболивающих средств. **КР**

Боль, вызываемая хронической гемофилической артропатией

- Хроническая гемофилическая артропатия развивается у лиц, которые при кровоизлияниях в суставы и мышцы не получали адекватного лечения, а также последующей ЛФК и реабилитации.
- Обезболивание при хронической гемофилической артропатии должно включать функциональный тренинг и приспособительные изменения, а также соответствующие обезболивающие, как подробно описано в таблице 2-4.^{19,67-69}
- Обезболивающие средства, которые можно назначать лицам с гемофилией при хронической гемофилической артропатии, включают парацетамол/ацетаминофен, селективные ингибиторы ЦОГ-2, трамадол и опиоидные обезболивающие.^{70,71} Следует избегать назначения других НПВП лицам с гемофилией.⁷² Кодеин не следует назначать детям младше 12 лет.
- Лицам с ограничивающей деятельность хронической болью, вызванной гемофилической артропатией, может быть показано ортопедическое хирургическое вмешательство.⁷³
- См. главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата» – «Гемофилическая артропатия».

Рекомендация 2.6.6:

- Для лиц с гемофилией и хронической гемофилической артропатией, нуждающихся в обезболивании, ВФГ рекомендует функциональный тренинг и приспособительные изменения наряду с использованием подходящих обезболивающих средств. **КР**

Рекомендация 2.6.7:

- Для лиц с гемофилией и хронической гемофилической артропатией ВФГ рекомендует обучение обезболиванию, включая использование дополнительных методик обезболивания (например, медитация, отвлечение, осознанность или музыкальная терапия). **КР**

Рекомендация 2.6.8:

- Для детей и взрослых с гемофилией и болью, вызываемой хронической гемофилической артропатией, ВФГ рекомендует использовать парацетамол/ацетаминофен, селективные ингибиторы ЦОГ-2, трамадол или морфин; других НПВП следует избегать. Кодеин можно использовать для детей старше 12 лет, детям более младшего возраста он противопоказан.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Продолжительный приём этих медикаментов несёт в себе риск привыкания и зависимости, а также повреждения органов, поэтому необходимо внимательное наблюдение.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Лиц с постоянной болью необходимо направить на консультацию группы специалистов по обезболиванию. **КР**

Рекомендация 2.6.9:

- Пациентам с гемофилией с ограничивающей деятельность болью, вызванной хронической гемофилической артропатией, ВФГ рекомендует обратиться к ортопеду для рассмотрения возможности проведения ортопедического хирургического вмешательства. **КР**

Зубная боль

- Лиц с гемофилией, испытывающих зубную боль, всегда следует направлять на консультацию к профессиональному стоматологу. Следует применять соразмерные меры обезболивания (см. таблицу 2-4).

Рекомендация 2.6.10:

- Для детей и взрослых с гемофилией ВФГ рекомендует временное купирование зубной или челюстно-лицевой боли в соответствии с соразмерным подходом к обезболиванию, а также направление к профессиональному стоматологу за консультацией. **КР**

2.7 | Стоматологический уход и лечение

- Поддержание хорошего состояния полости рта и профилактика стоматологических заболеваний очень важны для лиц с гемофилией. Это предотвращает такие оральные заболевания и состояния, как гингивит, зубной кариес и заболевания периодонта, которые могут вызвать сильные кровотечения дёсен, особенно у пациентов с тяжёлой/среднетяжёлой гемофилией.⁷⁴ Это также помогает не допустить серьёзных хирургических вмешательств в полости рта.⁷⁵
- Так как длительное кровотечение после стоматологического вмешательства может вызвать у лиц с гемофилией серьёзные или даже жизнеугрожающие осложнения, они являются приоритетной группой на получение профилактических услуг в области стоматологии и ухода за полостью рта.⁷⁴
- Важно обеспечить для лиц с гемофилией доступ к лечению зубов и регулярному профилактическому уходу за полостью рта в выделенном стоматологическом центре, имеющем опыт

лечения лиц с гемофилией в соответствии с протоколами стоматологической помощи, основанными на принципах доказательной медицины.⁷⁵⁻⁷⁷

- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – «Кровоизлияния в ротовую полость».

Рекомендация 2.7.1:

- Для детей и взрослых с гемофилией ВФГ рекомендует организацию доступа к регулярному профилактическому уходу за зубами и полостью рта в качестве составляющей части комплексного лечения гемофилии. **КР**

Рекомендация 2.7.2:

- Детей с гемофилией ВФГ рекомендует направлять в специализированный центр стоматологии в возрасте прорезывания первого зуба (примерно в 6 месяцев) или по достижении возраста в 1 год. Это следует делать с целью снижения осложнений, заболеваемости, затрат, вреда здоровью и психосоциальных трудностей, которые вызываются заболеваниями полости рта у лиц с гемофилией. **КР**

Рекомендация 2.7.3:

- Для взрослых с гемофилией ВФГ рекомендует облегчить доступ к качественным стоматологическим услугам и процедурам, включающий регулярную оценку состояния зубов на протяжении всей жизни пациентов. Это необходимо для наблюдения за состоянием полости рта и сохранения её здоровья с использованием персонализированных стоматологических протоколов, основанных на принципах доказательной медицины. **КР**

Рекомендация 2.7.4:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует стоматологическую профилактику и уход за полостью рта, это очень важно для обеспечения здоровья полости рта и её гигиены. Это позволяет предотвратить заболевания пародонта и зубной кариес, которые приводят к кровоточивости дёсен, зубной боли, потере зубов, затруднённому жеванию и социальным последствиям. **КР**

Уход за полостью рта

- Качественная гигиена полости рта важна для предотвращения заболеваний пародонта и зубного кариеса, которые ведут к кровоточивости дёсен, зубной боли, потере зубов, затруднённому жеванию, а также к социальным последствиям (например, галитоз и низкая самооценка).^{76,78} Для этого нужно использовать средства гигиены полости рта и зубные щётки, которые могут быть адаптированы под индивидуальные нужды.⁷⁹
- Зубная боль, возникающая внезапно или сопровождаемая распуханием лица, обычно бывает при запущенных стадиях заболеваний полости рта и/или инфекций, в таких случаях

необходима консультация профессионального стоматолога. Необходимо сделать кратковременное купирование боли в соответствии с описанием (см. 2.6 «Обезболивание», выше), парацетамол/ацетаминофен – препарат выбора для купирования зубной боли у детей.⁷⁷

Рекомендация 2.7.5:

- Для всех лиц с гемофилией ВФГ рекомендует обучение о важности хорошей гигиены полости рта для предотвращения стоматологических проблем и осложнений, обучение должно включать инструкции по чистке зубов: фторсодержащей пастой дважды в день зубной щёткой средней жёсткости или мягкой, для удаления зубного налёта; после чистки пасту не следует выполаскивать («сплюнуть, но не полоскать»), это обеспечит максимальное воздействие фтора.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для полного удаления налёта рекомендуется использовать зубную нить или щётки для чистки межзубного пространства.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Лица с ограниченным радиусом движения локтя или плеча могут найти полезным использование модифицированных или электрических зубных щёток и устройств для использования зубной нити. **КР**

Рекомендация 2.7.6:

- Для детей с гемофилией в возрасте до 6 лет включительно ВФГ рекомендует, чтобы за чисткой их зубов наблюдал родитель/лицо, обеспечивающее уход. **КР**

Стоматологическая хирургия и инвазивные процедуры

- Перед стоматологической хирургией любого вида или другой инвазивной процедурой в полости рта необходимо индивидуальное планирование гемостаза с консультированием у гематолога.⁸⁰
- Системные или наружные антифибринолитики (т.е. транексамовая кислота или ЭАКК) эффективны в качестве вспомогательного средства терапии при проведении стоматологических вмешательств, пре- и постоперационно, они могут снизить необходимость заместительной терапии фактором.^{76,81,82}
- Антибиотики следует применять только при клинических показаниях для лечения инфекции.
- После удаления зубов во всех возможных случаях необходимо использовать местные гемостатические мероприятия, такие как наложение швов на раны, наружные антифибринолитики, оксигеллюлоза и фибриновый клей.^{82,83}
- После стоматологического хирургического вмешательства необходимо попросить пациента немедленно сообщить гематологу/хирургу-стоматологу о любом случае длительного кровотечения и/или о появлении затруднений при говорении, глотании или дыхании, так как это может быть опасно для жизни. Если пациент находится не в больнице, то нужно без промедления связаться с ближайшим центром неотложной помощи.

- Для проведения многих стоматологических процедур необходима адекватная местная анестезия, большинство стоматологических инъекций безопасны.^{84,85}
- Внутримышечные инъекции в полости рта более рискованны, они могут потребовать системных гемостатических мероприятий. Эти мероприятия необходимо спланировать до операции по консультации с гематологом.⁸⁰
- Альтернативные пути доставки с низким риском, такие как интралигаментарная анестезия одиночного зуба (АОЗ) или инъекции для буккальной инфильтрационной анестезии, являются эффективной заменой проводниковой анестезии нижнечелюстного альвеолярного нерва (НЧА).^{84,86}
- Другие нехирургические стоматологические процедуры имеют разные степени риска кровотечений. Большинство восстановительных стоматологических процедур, таких как пломбирование зубов, являются низкорисковыми и могут проводиться без заместительной терапии фактором.
- Следует использовать минимально инвазивную буккальную инфильтрацию или интралигаментарные инъекции и методы для защиты мягких тканей, а также сообразно ситуации стандартные местные мероприятия, способствующие гемостазу слизистой оболочки.
- При необходимости профессиональная чистка зубов может быть выполнена с использованием антифибринолитиков.⁸²

Рекомендация 2.7.7:

- Для пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует, чтобы удаление зубов и другие инвазивные процедуры в полости рта (например, имплантация, хирургия периодонта или биопсия дёсен) проводились только с индивидуальным планом гемостаза по консультации с гематологом. **КР**

Рекомендация 2.7.8:

- Для пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует системно или наружно использовать транексамовую кислоту или эпислон-аминокапроновую кислоту (ЭАКК) в качестве средства адъюнктивной терапии при проведении стоматологических вмешательств, пре- и постоперационно, они могут снизить необходимость заместительной терапии фактором. **КР**

Рекомендация 2.7.9:

- Для пациентов с гемофилией, нуждающихся в удалении зубов, ВФГ рекомендует соответствующее использование местных гемостатических мероприятий, таких как наложение швов на раны, наружные антифибринолитики, оксидцеллюлоза и фибриновый клей.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Пациентам необходимо рекомендовать в течение как минимум 3-5 дней после оперативного вмешательства есть мягкую пищу и осторожно чистить зубы вокруг раны, чтобы не нарушить сгусток внутри лунки и её заживление. **КР**

Рекомендация 2.7.10:

- Для пациентов с гемофилией при стоматологических вмешательствах ВФГ рекомендует использовать соответствующую местную анестезию для избавления от боли и тревожности. Большинство стоматологических инъекций для пациентов с гемофилией являются процедурами низкой степени риска, если местную анестезию с сосудосуживающим средством делает профессиональный стоматолог, вводя препарат медленно тонкой одноразовой иглой. **КР**

Рекомендация 2.7.11:

- Для пациентов с гемофилией, нуждающихся в более рискованных внутримышечных инъекциях в полости рта, которые обычно требуются при стоматологической хирургии (например, проводниковая анестезия нижнечелюстного альвеолярного нерва [НЧА], проводниковая анестезия верхнечелюстного альвеолярного нерва, инъекции в дно полости рта или в сосудистые ткани языка), ВФГ рекомендует системные предоперационные гемостатические меры, чтобы избежать риска возникновения гематомы. Эти меры должны назначаться по консультации с гематологом.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Доступные и эффективные альтернативные виды анестезии с низким уровнем риска (например, интралигаментарная анестезия одиночного зуба или инъекция для буккальной инфильтрационной анестезии с 4% артикаином) являются эффективными заменами НЧА и позволяют проводить стоматологические процедуры с молочными и коренными нижнечелюстными молярами. **КР**

Рекомендация 2.7.12:

- При гигиенических стоматологических процедурах для пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует использовать антифибринолитики в качестве эффективной адъюнктивной терапии, которая облегчает доступ к регулярному профессиональному уходу за зубами, предоставляемому стоматологом-гигиенистом. **КР**

Рекомендация 2.7.13:

- ВФГ утверждает, что наличие у пациентов с гемофилией инфекций, передающихся через кровь, не влияет на безопасность стоматологической терапии, так как в настоящее время во всех областях стоматологии обязательны строгие повсеместные процедуры, направленные против перекрёстного инфицирования. ВФГ рекомендует предоставление полного спектра стоматологических услуг вне зависимости от инфицированности или иммунологического статуса. **КР**

2.8 | Переход из педиатрической системы здравоохранения во взрослую

- На различных этапах жизни пациенты с гемофилией и ухаживающие за ними лица встречают перемены, которые выводят лечение за рамки семьи, например, когда ребёнок с гемофилией идёт в школу, начинает заниматься новым видом спорта или досуга, становится подростком, а также при переходе из педиатрической системы здравоохранения во взрослую, при переезде из дома, начале новых отношений, и при выборе карьеры.⁵¹
- Родители и/или ухаживающие лица обычно берут на себя первичную ответственность за ведение детей и подростков с гемофилией; в частности, за осуществление лечения и за соблюдение режима терапии.⁵¹
- Два переходных периода особенно сложны для соблюдения приверженности лечению: когда подростки переходят на самостоятельную терапию; и когда молодые люди уезжают из дома и берут на себя полную ответственность за самостоятельный уход.⁵¹ Многие дети и подростки с гемофилией, находящиеся на профилактике и получающие прекрасный комплексный уход, не испытывают серьёзных последствий своего заболевания, что может привести к беспечности в молодом возрасте.⁸⁷
- В идеальном случае перед переходом в систему медицинской помощи для взрослых молодые люди с гемофилией должны получить знания и навыки, необходимые для самостоятельного лечения; однако многие молодые люди всё ещё нуждаются в родительской поддержке при лечении гемофилии даже в позднем подростковом возрасте.⁸⁷
- Было обнаружено, что приверженность профилактике у многих подростков (13-17 лет) и молодых людей с гемофилией (18-30 лет) ниже оптимальной.⁵¹
- В целом основные препятствия приверженности профилактике включают высокое воспринимаемое бремя терапии; отсутствие или малое количество кровотечений и их симптомов; затруднённый венозный доступ; и представление о том, что профилактика трудна и затратна по времени.⁵¹
- В частности, у подростков и молодых людей с гемофилией препятствия для приверженности лечению включают следующее⁵¹:
 - низкая тяжесть симптомов;
 - забывчивость и отсутствие базовых навыков самостоятельного лечения, таких как заведенный порядок процедур лечения;
 - недостаток знаний о гемофилии, включая недопонимание преимуществ профилактики;
 - неумение распознавать кровотечения и действовать при их возникновении;
 - отрицание заболевания;
 - желание быть “нормальным”;
 - мнение о том, что приверженность лечению негативно влияет на социальную жизнь и деятельность;
 - отсутствие планирования перехода к взрослой терапии;
 - трудности, связанные с самостоятельной терапией;
- сложности коммуникации с центром лечения гемофилии для получения оптимального лечения.
- Переход к взрослой жизни, более высокий уровень независимости в жизненных ситуациях (например, отдельное проживание или проживание в колледже/университете) и финансовой ответственности может оказаться особенно трудным для молодых людей с гемофилией.⁸⁸
- Центр лечения гемофилии и медицинские работники могут сыграть важную роль в том, чтобы помочь молодым людям с гемофилией сохранить их приверженность лечению при переходе во взрослый возраст. Для этого необходимо обеспечить обучение пациента, включающее знания и технические навыки, развитие независимости и навыков самостоятельного лечения, включая психосоциальную выносливость.⁵¹
- Так как ещё не создан чёткий систематический подход к переходу из педиатрической системы здравоохранения во взрослую, команда комплексной терапии должна постоянно отслеживать и оценивать индивидуальные потребности, предпочтения и препятствия для приверженности лечению, а также оказывать индивидуализированную, соответствующую возрасту поддержку.^{51,89}
- Основные компоненты стратегии перехода включают следующее⁵¹:
 - разработка структурированного плана перехода;
 - наблюдение и систематическая оценка степени готовности пациента;
 - индивидуализированная поддержка;
 - дополнительная поддержка при переходе на самостоятельную терапию или переезде из дома.
- Помимо этого, могут оказаться полезными инструменты самооценки, такие как *Hemo-Milestones*, они предоставляют стандартизированный подход к оценке компетентности в области самостоятельного лечения.⁹⁰
- Индикаторы результатов оценки эффективности перехода от педиатрической к взрослой терапии гемофилии включают:
 - измерение приверженности;
 - любые изменения в частоте кровотечений;
 - навыки самостоятельности;
 - знания о гемофилии;
 - удовлетворённость пациента и лица, обеспечивающего уход;
 - временной разрыв между последним визитом к педиатру и первым визитом в клинику для взрослых;
 - количество госпитализаций или обращений в скорую или неотложную помощь.⁹¹
- Размещённые в интернете программы самостоятельного лечения также могут помочь в поддержке молодых людей с гемофилией при их переходе в медицину для взрослых.⁸⁷
- См. главу 6 «Профилактика при гемофилии» и главу 11 «Оценка результатов».

Рекомендация 2.8.1:

- **Дети и подростки с гемофилией должны получать поддержку в виде непрерывного обучения и развития навыков, включая умение самостоятельно делать инфузии и другие самостоятельные навыки, они должны получить необходимые знания о самостоятельном лечении**

гемофилии до совершения перехода из педиатрической системы здравоохранения во взрослую.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** В течение переходного периода молодых пациентов и их семьи должна поддерживать команда комплексного лечения. По возможности при первом визите к взрослому гематологу должен присутствовать и гематолог-педиатр. **КР**

Рекомендация 2.8.2:

- Для подростков с гемофилией на профилактике ВФГ рекомендует индивидуальное обучение и тренинг, в идеале – от медсестры – координатора лечения гемофилии, это обеспечит адекватные знания о гемофилии и поддержит приверженность профилактике и самостоятельное лечение. Обучение должно включать понимание методики измерения приверженности, а также факторов и рисков, ведущих к изменению частоты кровотечений. **КР**

Рекомендация 2.8.3:

- Для подростков с гемофилией в возрасте 12-18 лет ВФГ рекомендует участие со сверстниками в лагерях для молодежи с гемофилией, это усиливает поддержку между членами группы, развивает навыки самостоятельных инфузий и помогает понять важность приверженности лечению. **КР**

БИБЛИОГРАФИЯ

- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-546.
- Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood.* 2014;124(23):3398-3408.
- Centers for Disease Control and Prevention. *What is Hemophilia?* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
- Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia.* 2014;20(6):747-755.
- Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2012;18(1):63-68.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia.* 2017;23(2):207-214.
- White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
- Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979;1(6161):469-470.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
- Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia.* 2018;24(3):366-375.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
- Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437-442.
- Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 3):6-16.
- Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):13-21.
- Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):9-13.
- Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med.* 2015;90(4):437-441.
- Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med.* 2016;374(2):104-106.
- Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43-54.
- de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
- Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders.* Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. Accessed September 12, 2019
- Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):693-702.
- Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia.* 2018;24(3):e113-e116.
- Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia.* 2013;19(3):355-361.
- Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia.* 2018;24(4):e222-e229.
- Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103(3):596-603.
- Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21(5):568-577.
- American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
- Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(Suppl 2):47-52.
- Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health.* 2010;15(4):213-225.
- Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8(3):407-412.

32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the ‘ice age’ practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
38. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
39. Mulder K. *Exercises for People with Hemophilia*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
43. Carcao M, Lambert T, Leissing C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
49. European Medicines Agency. *European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab)*. London, UK: European Medicines Agency; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
57. Neuner CE, Miller RL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
60. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*. 2008;14(1):30-38.
61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe haemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
70. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
71. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
72. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.

74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. *Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency*, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf>. Accessed November 21, 2019.
75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
76. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155
77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
80. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
81. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
82. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian hemophilia centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

3 Лабораторная диагностика и контроль

Steve Kitchen¹ (Стив Китчен) | Francisco de Paula Careta² (Франциско де Паула Карета) | Silmara A. de Lima Montalvão³ (Симара А. де Лима Монтальвайо) | Emna Gouider⁴ (Эмна Гуйдер) | Radoslaw Kaczmarek⁵ (Радослав Казмарек) | Claude T. Tagny⁶ (Клод Т. Тэньи) | Pierre Toulon⁷ (Пьер Тулон) | Glenn F. Pierce⁸ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava⁹ (Алок Шривастава)

¹ Отделение коагулологии, Шеффилдский центр гемофилии и тромбоза, Шеффилдские клинические больницы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания

² Кафедра фармакологии и диетологии, Федеральный университет Эспирито Санто Алегре, Алегре, Бразилия

³ INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP (Центр гематологии и гемотерапии), университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия

⁴ Медицинский факультет, Тунисский университет Эль-Манар, Центр гемофилии, больница им. Азизы Отмана, Тунис, Тунисская республика

⁵ Факультет педиатрии, Медицинский институт университета Индианы, Индианаполис, штат Индиана, США

⁶ Кафедра гематологии, факультет медицины и биомедицинских наук, Университет Яунде и Университетская клиника Яунде, Яунде, Камерун

⁷ Service d'Hématologie Biologique, Université Côte d'Azur и Hôpital Pasteur – CHU Nice, Ницца, Франция

⁸ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

⁹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой **КР** - «консенсусные рекомендации»

3.1 | Введение

- Различные коагулопатии могут иметь очень сходные симптомы; поэтому правильный диагноз очень важен для того, чтобы пациент получал адекватное лечение.
- Точный диагноз возможен только при поддержке надёжной и комплексной лабораторной службы. Это зависит от строгого следования лаборатории протоколам и процедурам, которые требуют нижеследующего:
 - знания и опыт лабораторного тестирования системы гемостаза;
 - использование правильного оборудования и реагентов;
 - обеспечение качества (ОК).
- Подробная информация о технических аспектах и конкретные инструкции по скрининговым тестам и исследованиям фактора свертывания содержатся в издании «*Диагностика гемофилии и других коагулопатий: руководство для лабораторий*», текущее издание, опубликовано Всемирной федерацией гемофилии (ВФГ).¹

Рекомендация 3.1.1:

- ВФГ рекомендует, чтобы тестирование для диагностики гемофилии и контроля её лечения проводилось сотрудниками, обладающими знаниями и опытом лабораторного тестирования системы гемостаза с использованием оборудования и реагентов, которые были валидированы для этой конкретной задачи.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Подробная информация о лабораторных тестах для диагностики гемофилии и наблюдения за её лечением описаны в «Руководстве ВФГ для лабораторий». **КР**

3.2 | Лабораторная диагностика системы гемостаза

Принципы диагностики

- Диагностика гемофилии основана на трёх нижеследующих принципах:
 - понимание клинических признаков гемофилии и соответствия клинического диагноза;
 - использование скрининговых тестов (таких как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)), или тестов определения функциональной активности тромбоцитов для определения возможной причины кровотечений (при этом необходимо иметь в виду, что нормальные результаты скрининговых тестов не исключают возможности наличия клинически значимой коагулопатии);
 - подтверждение диагноза исследованиями фактора свертывания и другими соответствующими специфичными исследованиями.

Технические аспекты

Подготовка пациента перед забором образца крови

- Забор крови для исследования возможной коагулопатии необязательно делать натощак.
- При возможности пациентам следует избегать приёма лекарств, которые могут повлиять на результаты теста, это, например, ацетилсалициловая кислота (АСК), которая может серьёзно повлиять на функцию тромбоцитов на 7-10 дней.
- Уровни фактора VIII (FVIII) и фактора фон Виллебранда (VWF) могут временно повышаться из-за интенсивной физической нагрузки,² стресса³ или воспаления до значений, которые могут повлиять на точность диагноза. Уровни фактора VIII/ VWF повышаются во время беременности.⁴

Рекомендация 3.2.1:

- При подготовке к забору образца крови для определения протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или активности FVIII/FIX ВФГ рекомендует пациентам с гемофилией придерживаться обычной диеты, забор крови необязательно делать натощак.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Высокие уровни липидов в плазме могут повлиять на определение времени свёртывания при использовании коагулометров с оптическими системами. **КР**

Рекомендация 3.2.2:

- ВФГ рекомендует, чтобы при подготовке к забору образца крови для определения АЧТВ или активности FVIII/FIX пациенты с гемофилией избегали интенсивной физической нагрузки перед забором крови.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Интенсивная физическая нагрузка или стресс могут временно повысить активность FVIII у пациентов с лёгкой формой гемофилии А до диапазона референтных значений; поэтому перед проколом вены пациентам необходимо отдохнуть в течение нескольких минут. **КР**

Забор образцов

- Забор образца крови необходимо делать в соответствии со стандартными протоколами.⁵
- Предпочтительно, чтобы образец забирался недалеко от лаборатории, чтобы обеспечить его быструю доставку, во время перевозки пробирка с образцом должна оставаться закрытой.
- Результаты анализа могут меняться в зависимости от длительности периода с момента забора до времени тестирования и в зависимости от условий хранения образца.⁶⁻⁸ Высокая температура (>25°C) со временем приводит к потере активности FVIII,⁹ тогда как холодное хранение (2-8°C) может привести к активации холодно нескольких протеолитических систем.^{7,10} Хранение образцов крови перед проведением анализов при температуре 2-8°C может привести к потере FVIII и фактора Виллебранда, достаточной для неверной постановки диагноза болезни фон Виллебранда (БВ) здоровым людям.¹¹
- По поводу забора образцов крови имеется специальная инструкция.¹⁰ Прокол вены должен производиться асептически, и образец необходимо взять в течение 1 минуты после наложения жгута, не допуская длительного венозного застоя.
- Кровь следует собрать в пластмассовый шприц или в вакуумированную систему сбора. Калибр иглы должен составлять 19-21 для взрослых и 22-23 для детей младшего возраста. Для многих гемостатических тестов успешно проходит забор крови через периферический внутривенный катетер или центральный венозный катетер, не обработанный гепарином.^{10,12}

- При некоторых коагуляционных тестах, особенно при тестах агрегации тромбоцитов, необходимо избегать забора крови из постоянных катетеров.
- Необходимо также избегать вспенивания образцов крови. Если кровь собирается из катетера, нужно слить лишь первые 2 мл собранной крови.¹⁰
- Образец собирается в пробирки с цитратом, содержащие 0,105М - 0,109М (с3,2%) двухводного трёхзамещенного цитрата натрия, соблюдая отношение крови к цитрату 9:1. Если в пробирке окажется меньше 90% необходимого объёма, это может негативно повлиять на результаты, а если в пробирке будет меньше 80% необходимого объёма, ожидается удлинение ПВ и АЧТВ.¹⁰
- У пациентов с повышенным гематокритом более 55% снижен объём плазмы, что приводит к экспоненциальному увеличению ПВ и АЧТВ сообразно при повышении гематокрита, избежать такого результата можно путём коррекции соотношения крови и антикоагулянта.^{13,14}
- Результаты некоторых тестов ПВ и АЧТВ отличаются, если образцы собираются в пробирки с 3,8% тринатриевого цитрата.¹⁰ Образец необходимо равномерно смешать с раствором цитрата, осторожно перевернув пробирку 3-4 раза.¹⁰
- Если обеднённая тромбоцитами плазма (ОТП) замораживается для будущего тестирования, условия хранения влияют на стабильность замороженного материала.⁷ Если образец заморожен при -70°C, его можно хранить до шести месяцев.^{7,15} Хранение при -20°C, как правило, не соответствует стандартам.
- Оттаивание замороженных образцов крови необходимо производить быстро, в течение 4-5 минут на водяной бане при температуре 37°C, это позволяет избежать образования криопреципитата.

Подготовка обеднённой тромбоцитами плазмы (ОТП)

- Для большинства коагуляционных тестов необходимо использование ОТП.
- Подготовка ОТП должна соответствовать стандартным рекомендациям.^{5,7}
- Количество остаточных тромбоцитов в ОТП зависит от условий центрифугирования, включая нежелательное воздействие на оценку функции тромбоцитов при использовании центрифуг с охлаждением, так как холод может активировать тромбоциты.^{7,10}
- Перед исследованием ОТП можно хранить при комнатной температуре (20-25°C).
- Плазму, гемолизированную при заборе и обработке, нельзя использовать для тестов функциональной активности тромбоцитов, АЧТВ или иного связанного тестирования, вне зависимости от используемых методов и инструментов.^{7,16,17} Тестирование ПВ и фибриногена менее чувствительно к вышеупомянутому, и на них может повлиять только полный гемолиз *in vitro*.^{10,16} Добавление в плазму *in vitro* лизата эритроцитов может привести к ошибочным результатам.^{16,18}
- Критерии приемлемости образцов должны учитывать риски отказа (и задержки или непредоставления результатов теста)

по сравнению с рисками принятия и проведения теста (и степень, в которой артефакты образцов могут или не могут влиять на клиническое лечение).

Рекомендация 3.2.3:

- Для диагностики гемофилии А и В и мониторинга за этими заболеваниями ВФГ рекомендует при заборе образцов крови сразу же маркировать их с указанием имени и фамилии пациента, идентификационного номера или даты рождения, а также даты и времени забора образца. Это должно быть сделано непосредственно при пациенте.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Нет консенсуса о том, должна ли пробирка маркироваться до или сразу после забора крови. **КР**

Рекомендация 3.2.4:

- ВФГ рекомендует, чтобы образцы крови для определения ПВ, АЧТВ или активности FVIII/FIX собирались в пробирки с цитратом, содержащие 0,105-0,109М (приблизительно 3,2%) двухводного трёхзамещенного цитрата натрия, с закрытием крышки во время обработки; их перевозка и хранение должны осуществляться при температуре 18-25°C. Образцы крови нужно центрифугировать при комнатной температуре с центробежным ускорением минимум 1700 g в течение как минимум 10 минут. Анализ образцов либо должен быть выполнен не позднее 8 часов после забора (4 часов для FVIII:C), либо их следует хранить в состоянии глубокой заморозки при температуре не выше -35°C.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Следует избегать хранения образцов цельной крови, стабилизированных цитратом, при 2-8°C, так как это может привести к потере активности FVIII.
- ПРИМЕЧАНИЕ: До определения активности FVIII/FIX образцы обеднённой тромбоцитами плазмы (ОТП) можно хранить при температуре -35°C до 3 месяцев и при температуре -70°C – до 6 месяцев. Хранение ОТП при температуре -20°C, как правило, не соответствует стандартам. Перед определением ПВ, АЧТВ или активности FVIII/FIX ОТП не должна храниться в морозильных камерах с функцией автоматического размораживания. **КР**

Рекомендация 3.2.5:

- ВФГ рекомендует, чтобы образцы крови для определения ПВ, АЧТВ или активности FVIII/FIX браковались и заменялись, если в пробирке для забора содержится менее 80% должного объёма.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Если в пробирке для забора содержится от 80% до 90% должного объёма, то результаты, полученные определёнными методами, могут иметь вызванное таким артефактом минимальное увеличение ПВ и АЧТВ и вызванное таким артефактом минимальное снижение активности FVIII/FIX. **КР**

Рекомендация 3.2.6:

- ВФГ рекомендует, чтобы образцы крови для определения АЧТВ или активности FVIII/FIX браковались и

заменялись, если при заборе или обработке образца произошёл гемолиз или коагуляция *in vitro*.

- ПРИМЕЧАНИЕ: Воздействие гемолиза *in vitro* на ПВ не настолько значительно, чтобы повлиять на ход лечения пациента.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Образцы от пациентов с гемолизом *in vivo*, взятые для определения ПВ, АЧТВ или активности FVIII/FIX, могут быть приняты и проанализированы. **КР**

Определение конечной точки

- Во многих лабораториях теперь имеются какие-либо автоматические или полуавтоматические анализаторы коагуляции. Точное определение конечной точки вручную требует значительного профессионального опыта, особенно если время свёртывания увеличено или если концентрация фибриногена низкая, а ступок тонкий и слабый.
- Для проведения теста вручную в ходе наблюдения каждые 5 секунд пробирку нужно 3 раза покачивать под углом примерно 90°. Между покачиваниями пробирка должна быть погружена в водяную баню температурой 37°C.

Скрининговые тесты

- Подсчёт количества тромбоцитов, ПВ и АЧТВ могут быть использованы для скрининга пациента с подозрением на коагулопатию.¹⁹
- Чувствительность как анализа ПВ²⁰, так и АЧТВ^{21,22} к дефициту фактора зависит от типа реагентов, используемых для проведения теста.

Рекомендация 3.2.7:

- Для лабораторного исследования пациентов с клиническим подозрением на гемофилию А ВФГ рекомендует также включить анализ протромбинового времени, используя лабораторный реагент, содержащий тканевой человеческий фактор.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Иногда диагноз гемофилия А исключается несмотря на клинические признаки наличия заболевания. Такими случаями могут быть дефициты других факторов. У некоторых пациентов при определенных нарушениях FVII могут быть симптомы, сходные с лёгкой формой гемофилии, но при этом их анализы показывают нормальные ПВ и активность FVII. Такое бывает, если лабораторный реагент содержит нечеловеческий тканевой фактор, таким образом заболевание не диагностируется. **КР**

Рекомендация 3.2.8:

- Для лабораторных исследований пациентов по поводу клинического подозрения на гемофилию ВФГ рекомендует не считать результат АЧТВ, попадающий в диапазон нормы, основанием для исключения легкой формы гемофилии А или В.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В некоторых случаях лёгкой формы гемофилии А или В результат АЧТВ может попадать в нормальный диапазон. **КР**

ТАБЛИЦА 3-1 Интерпретация скрининговых тестов

Возможный диагноз	ПВ	АЧТВ	Подсчёт количества тромбоцитов
Норма	Норма	Норма	Норма
Гемофилия А или В	Норма	Удлиненное ^а	Норма
БВ	Норма	Норма или удлиненное ^а	Норма или сокращенное
Тромбоцитарное нарушение	Норма	Норма	Норма или сокращенное

Сокращения: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; БВ - болезнь Виллебранда.

^аТакая же ситуация может возникнуть при дефиците FXI, FXII, прекалликреина или высокомолекулярного кининогена.

- У теста времени кровотечения недостаёт чувствительности и специфичности, этот метод также подвержен ошибкам при его исполнении. В связи с этим при возможности предпочтительнее использовать другие тесты функции тромбоцитов, такие как агрегометрия тромбоцитов.^{23,24}
- На основе результатов этих тестов категория коагулопатии может быть частично характеризована, чтобы направлять дальнейший анализ (см. таблицу 3-1).
- Эти скрининговые тесты могут обнаружить нарушений у пациентов с лёгкими формами коагулопатии, включая некоторые варианты БВ, некоторые случаи генетически подтверждённой лёгкой формы гемофилии А или В, нарушения функции тромбоцитов, дефицит FXIII и те редкие нарушения фибринолиза, которые могут быть ассоциированы с тенденцией к кровотечениям.

Исследования коррекции

- Результаты скрининговых тестов, не соответствующие норме, могут исследоваться далее с использованием исследования с помощью теста коррекции или смешивания.
- Исследования коррекции или тесты смешивания с использованием нормальной пулированной плазмы (НПП) могут помочь понять, связано ли удлиненное время коагуляции с дефицитом фактора либо с циркулирующими в крови антикоагулянтами или ингибиторами.
- Значение АЧТВ у плазмы пациента с нормальной плазмой может сначала быть нормальным, а затем прогрессивно увеличиваться при инкубации в присутствии зависящего от времени ингибитора (например, таковы многие приобретенные аутоантитела к FVIII), хотя эта закономерность может варьироваться в случаях со сложной кинетикой.
- При невозможности проведения анализа активности фактора для определения конкретного дефицита могут использоваться исследования коррекции с дефицитной по FVIII/FIX плазмой.

Рекомендация 3.2.9:

- ВФГ рекомендует не использовать для выяснения возможного присутствия ингибитора FVIII результат анализа АЧТВ в рамках нормального диапазона, полученный из образца, содержащего равнообъемную смесь плазмы

пациента и нормальной пулированной плазмы, проанализированной сразу после приготовления этой смеси.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Значение АЧТВ у смеси плазмы пациента с равным объемом нормальной пулированной плазмы существенно увеличивается после 1-2 часов инкубации при температуре 37°C, если в образце пациента содержится нейтрализующий ингибитор к FVIII. **КР**

Анализ активности фактора

- Существует несколько видов анализа активности FVIII, включая хромогенный и флуорогенный коагуляционные тесты.²⁵⁻³⁰ В большинстве регионов наиболее часто используемые методы – это одностадийные коагуляционные анализы, основанные на АЧТВ.^{26,27}
- В FVIII- и FIX-дефицитной плазме полностью отсутствует соответственно FVIII и FIX, т.е. его содержание < 1 МЕ/дл при нормальных уровнях других факторов свёртывания.¹
- Уровень факторов свёртывания в нормальной пулированной плазме существенно различается в разных пулах,^{31,32} поэтому в целях непрерывности и отслеживаемости была создана система международных единиц (МЕ).^{31,33} Уровни фактора указывают в международных единицах, на мл или на децилитр (МЕ/дл). Если используется МЕ/дл, то результаты не являются взаимозаменяемыми с процентным содержанием (%) нормальной пулированной плазмы.³⁴
- Использование одного разведения тестируемой плазмы приводит к неточности анализа при наличии некоторых ингибиторов, включая волчаночные антикоагулянты (ВА),³⁵ специфические высокорреагирующие ингибиторы к фактору; а также в присутствии некоторых антикоагуляционных препаратов³⁶.
- Метод калибровки анализа может повлиять на качество результатов.^{37,38} При анализе исследуемых образцов пациентов со среднетяжёлой или тяжёлой формой гемофилии необходима расширенная или отдельная калибровочная кривая. Неприемлемо просто продлевать калибровочную кривую методом экстраполяции, без анализа дополнительных разведений калибровочной плазмы.
- В некоторых случаях генетически подтверждённой лёгкой формы гемофилии А одностадийный анализ, проведенный с целью диагностики, показывает нормальную активность

FVIII, а хромогенный и двустадийный клоттинговый анализ показывают сниженную активность.³⁹⁻⁴⁶ Также может быть и наоборот.^{40,47,48} Это значит, что для выявления всех лёгких форм гемофилии А необходимо использовать больше, чем один вид анализа активности FVIII.

- Всем пациентам со сниженной активностью FVIII и возможным диагнозом гемофилия А должен быть выполнен полный объем лабораторных исследований, чтобы исключить БВ. Особенно важно отличать БВ нормандского типа от лёгкой формы гемофилии А, так как при обоих заболеваниях уровень антигена к VWF нормальный, что обычно ассоциируется со сниженной активностью FVIII.⁴⁹
- Хромогенные анализы активности FIX становятся более доступными,⁵⁰⁻⁵⁴ и в одном из исследований сообщается, что в некоторых случаях гемофилии В результаты хромогенного анализа FIX могут коррелироваться с клинической картиной лучше, чем результаты одностадийного анализа.⁵³
- Для описания гемофилии используются тесты генерации тромбина⁵⁵⁻⁵⁷, но они ещё не очень широко распространены.

Рекомендация 3.2.10:

- Для лабораторного исследования пациентов, оцениваемых в связи с клиническим подозрением на гемофилию А, в первоначальном диагностическом обследовании ВФГ рекомендует использовать оба анализа - одностадийный анализ активности FVIII и хромогенный анализ FVIII:C.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Необходимо сделать оба анализа, даже если результат одного из двух анализов покажет активность FVIII в рамках нормального диапазона.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийный анализ FVIII требует использования плазмы, дефицитной по FVIII, с активностью FVIII ниже 1 МЕ/дл (<1%) и нормальными уровнями других факторов свёртывания, которые могут повлиять на АЧТВ (фибриноген, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, прекалликреин и ВМК (высокомолекулярный кининоген)). **КР**

Рекомендация 3.2.11:

- Для лабораторного исследования пациентов, оцениваемых в связи с клиническим подозрением на гемофилию В, в первоначальной диагностической проработке ВФГ рекомендует использовать одностадийный анализ FIX.
- ПРИМЕЧАНИЕ: На данный момент нет достаточных данных для того, чтобы давать рекомендации о роли хромогенного анализа FIX в первоначальном диагностическом обследовании гемофилии В.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийный анализ FIX требует использования плазмы, дефицитной по FIX, с активностью FIX ниже 1 МЕ/дл (<1%) и нормальными уровнями других факторов свёртывания, которые могут повлиять на АЧТВ (фибриноген, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, прекалликреин и ВМК). **КР**

Рекомендация 3.2.12:

- Для калибровки одностадийных или хромогенных анализов FVIII/FIX используется референсная/стандартная плазма, закупаемая илиготавливаемая самостоятельно,

которая должна прослеживаться к одному из международных стандартов ВОЗ, а результаты должны сообщаться в международных единицах (МЕ).

- ПРИМЕЧАНИЕ: Результаты должны сообщаться в МЕ/мл или МЕ/дл.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В принципе, процентное содержание является приемлемой единицей измерения активности, только если анализ проводится с использованием в качестве референтной плазмы нормальной пулированной плазмы, активность которой не отслеживается обратно к одному из международных стандартов ВОЗ. **КР**

Рекомендация 3.2.13:

- При лабораторном исследовании по поводу клинического подозрения на гемофилию с использованием одностадийных анализов FVIII/FIX ВФГ рекомендует анализировать 3 различных концентрации разведения образцов исследуемой плазмы.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Результаты анализа серии разведений исследуемой и стандартной плазмы необходимо сравнивать методом параллельного анализа. Одним из способов такой оценки является подсчёт коэффициента вариации (КВ) 3 результатов при помощи уравнения $KB = ([\text{стандартное отклонение} / \text{среднее}] \times 100)$. Если КВ этих 3-х результатов менее 15%, тогда можно сообщать среднее арифметическое значение 3-х результатов. Если КВ выше 15% - результаты необходимо проверить. Наличие патологических ингибиторов к конкретным факторам свёртывания или волчаночных антикоагулянтов может повлиять на результаты некоторых одностадийных анализов FVIII и FIX. Некоторые лекарственные антикоагулянты также могут оказывать подобное интерферирующее воздействие. Во всех этих ситуациях активность фактора в анализе повышается при повышении разведения плазмы. Активность фактора занижается, если плазма разведена меньше, а более точный результат анализа активности получается тогда, когда плазма разведена больше. **КР**

Рекомендация 3.2.14:

- Для популяций, в которых встречается волчаночный антикоагулянт, для проведения одностадийных анализов FVIII/FIX ВФГ рекомендует использовать реагент АЧТВ, нечувствительный к волчаночному антикоагулянту. **КР**

Рекомендация 3.2.15:

- Для всех одностадийных анализов FVIII/FIX для количественного определения активности FVIII/FIX в исследуемом образце должны использоваться только те значения времени свёртывания разведений исследуемого образца, которые находятся в рамках диапазона калибровочной кривой.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При анализе исследуемых образцов пациентов со среднетяжёлой или тяжёлой формой гемофилии А или В необходима удлинённая или дополнительная калибровочная кривая. Неприемлемо просто продлевать калибровочную кривую методом экстраполяции,

без анализа дополнительных разведений референсной/калибровочной плазмы. **КР**

Рекомендация 3.2.16:

- При всех видах анализа FVIII и FIX в каждую анализируемую партию исследуемых образцов должен включаться образец внутреннего контроля качества (ВКК). Результаты могут выдаваться с целью лечения пациентов только после подтверждения того, что результат ВКК этого материала находится в рамках целевого для данного материала диапазона.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Описание того, как устанавливать целевые диапазоны для материалов ВКК и работать с результатами ВКК, находящимися вне диапазона, содержится в «Руководстве ВФГ для лабораторий». **КР**

Рекомендация 3.2.17:

- Для образцов внутреннего контроля качества с активностью FVIII/FIX в диапазоне 50-150 МЕ/дл коэффициент вариации (КВ) между анализами должен быть меньше 10%.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Некоторые научные исследования показали, что использование сохранённой калибровочной кривой ассоциируется с более высоким КВ между анализами, чем использование новой калибровочной кривой, генерируемой вместе с анализом образцов пациентов. **КР**

Контроль после инфузии FVIII/FIX

- Восстановление ниже ожидаемого уровня и/или сокращённый период полувыведения введённых концентратов фактора свёртывания (КФС) может быть ранним индикатором наличия ингибиторов.
- Для образцов, содержащих КФС FVIII или FIX, результаты анализов активности FVIII или FIX могут различаться в зависимости от того, используется ли одностадийный или хромогенный анализ, и иногда в зависимости от определённых реагентов или наборов, используемых для анализа.
- Если анализы активности фактора используются для подтверждения эффективности лечения или для уточнения дозировки, необходимо иметь в виду, что некоторые типы анализов не подходят для мониторинга определённых препаратов.⁵⁸
- Использование анализа, который заметно завышает активность по сравнению с ожидаемыми результатами применения концентрата, указанными в отношении активности на этикетке, может привести к недостаточности терапии и клиническому риску.
- На момент написания настоящего «Руководства» нет полного консенсуса по поводу допустимой степени различия результатов разных анализов, не ухудшающей лечения пациента; пока желательно избегать использовать анализы, дающие результаты, отличающиеся на более чем 25-30% от заявленной на этикетке флакона активности концентрата; в любом случае, подобные анализы не следует использовать без учёта этих различий.

- После инфузии для мониторинга ситуации могут проводиться рутинно применяемые в лаборатории анализы собственной разработки, при условии, что местная система выполнения анализа (метод и референс/калибратор) включена в инструкции производителя⁵⁹ Любой местный анализ должен проходить верификацию на возможность использования со определённым применяемым КФС.⁶⁰
- В ряде статей содержится обзор опубликованных доказательств, относящихся к использованию определённых анализов для мониторинга определённых КФС с удлинённым периодом полувыведения (УПП) и некодифицированных КФС.^{58,60,61}
- Одностадийные анализы, используемые для мониторинга одноцепочечной рекомбинантной FVIII молекулы лонотокго альфа (Afstyla®), занижают относительную активность на 45%, в то время как при хромогенном анализе результаты восстанавливаются до ожидаемых⁶². Это привело к рекомендации о предпочтительном использовании хромогенного анализа при определении уровня активности FVIII пациента и об умножении результатов одностадийного анализа на коэффициент конверсии, равный 2.⁶³ Такой подход не полностью корректирует различие между реагентами.⁶⁴ Некоторые эксперты однозначно не рекомендуют применять анализы, известные своими несходными результатами, чтобы затем не умножать полученные значения на корректирующий коэффициент.⁶⁵ Учитывая возможную разницу между разными партиями реагентов, используемых для анализа фактора, любой такой коэффициент конверсии должен пройти верификацию применительно к используемому номеру партии.
- Существует много опубликованных исследований, сравнивающих результаты анализов образцов, содержащих КФС, включая концентраты FVIII и FIX удлинённого периода полувыведения. Несмотря на это, на время написания настоящего «Руководства» есть целый ряд реагентов для одностадийных и хромогенных анализов, которые ещё не были изучены на применение с некоторыми КФС. Читателям предлагается обратиться к библиографическим источникам в таблицах 3-2 (FVIII) и 3-3 (FIX), которые были использованы при составлении нижеуказанных рекомендаций.

Рекомендация 3.2.18:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратами концентратов FVIII или FIX, ВФГ рекомендует лабораториям использовать анализ FVIII/FIX, которая прошла валидацию на применение с определённым концентратом, используемым для лечения.
- **Примечание:** Эта рекомендация особенно важна для модифицированных молекулярных форм FVIII и FIX. **КР**

Рекомендация 3.2.19:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратами плазматических концентратов FVIII, ВФГ рекомендует использовать одностадийный или хромогенный анализ FVIII, калиброванный стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ. **КР**

ТАБЛИЦА 3 - 2 Публикации, содержащие данные, относящиеся к использованию различных анализов FVIII в присутствии рекомбинантных или модифицированных концентратов фактора VIII

Тип препарата	Зарегистрированное патентованное название	Международное непатентованное наименование	Библиография
Полноцепочечный рекомбинантный	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Октоког альфа	Church (2018) ⁶⁶ , Kitchen (2016) ⁶⁷ , Kitchen (2016) ⁶⁸ , Turecek (2016) ⁶⁹
ЛВД FVIII	NovoEight®	Туроктоког альфа	Viuff (2011) ⁷⁰
ЛВД FVIII	ReFacto AF®	Мороктоког альфа	Kitchen (2016) ⁶⁸ , Jacquemin (2018) ⁷¹ , Cauchie (2013) ⁷² , Morfini (2003) ⁷³ , Ingerslev (2004) ⁷⁴ , Santoro (2009) ⁷⁵
ЛВД FVIII, слитый с Fc фрагментом IgG1	Elocta®/Eloctate®	Эфмороктоког альфа	Powell (2012) ⁷⁶ , McCue (2015) ⁷⁷ , Sommer (2014) ⁷⁸ , Kitchen (2019) ⁷⁹
FVIII с усечённым В-доменом с фрагментом сайт-специфичного 40 кДа полиэтилен-гликоля	Esperoct®	Туроктоког альфа пегол	Hillarp (2017) ⁸⁰ , Pickering (2016) ⁸¹ , Persson (2019) ⁸² , Ezban (2019) ⁸³ , Hegemann (2019) ⁸⁴ , Tiefenbacher (2019) ⁸⁵
ЛВД FVIII с сайт-специфичным 60 кДа полиэтилен-гликолем	Jivi®	Дамоктоког альфа пегол	Church (2018) ⁶⁶ , Gu (2014) ⁸⁶
Полноцепочечный рекомбинантный FVIII с не сайт-специфичной 20 кДа пегилизацией	Adynovate®/Adynovi®	Руриоктоког альфа пегол	Turecek (2016) ⁶⁹ , Bulla (2017) ⁸⁷ , Weber (2017) ⁸⁸
Одноцепочечный рекомбинантный FVIII	Afstyla®	Лоноктоког альфа	St Ledger (2018) ⁶² , Bowyer (2017) ⁶⁴
Рекомбинантный ЛВД свиной FVIII	Obizur®	Сусоктоког альфа	Turecek (2016) ⁶⁹ , Vanguru (2018) ⁸⁹

Пояснение: Указаны как международные непатентованные наименования лекарственных препаратов, так и их зарегистрированные патентованные названия, так как последние чаще используются и узнаваемы в сообществе.

Сокращения: ЛВД - Лишённый В-домена; FVIII - фактор VIII; кДа - килодальтон.

ТАБЛИЦА 3 - 3 Публикации, содержащие данные, относящиеся к использованию различных анализов FIX в присутствии рекомбинантных или модифицированных концентратов фактора IX

Тип препарата	Зарегистрированное патентованное название	Международное непатентованное наименование	Библиография
Рекомбинантный	Не определено	Не определено	Wilmot (2014) ⁹⁰
Рекомбинантный FIX, слитый с Fc фрагментом IgG1	Alprolix®	Эфтренонаког альфа	Kershaw (2018) ⁵⁴ , Sommer (2014) ⁹¹ , Bowyer (2019) ⁹²
Рекомбинантный белок слияния, связывающий FIX с альбумином	Idelvion®	Альбутрепенонаког альфа	Horn (2019) ⁵¹ , Bowyer (2019) ⁹²
Рекомбинантный FIX с сайт-направленной 40 кДа пегилизацией	Refixia®/Rebinyн®	Нонаког бета пегол	Bowyer (2016) ⁵² , Rosen (2016) ⁹³ , Tiefenbacher (2017) ⁹⁴ , Ezban (2019) ⁹⁵

Пояснение: Указаны как международные непатентованные наименования лекарственных препаратов, так и их зарегистрированные патентованные названия, так как последние чаще используются и узнаваемы в сообществе.

Сокращения: FIX - фактор IX; IgG1 - иммуноглобулин G1; кДа - килодальтон.

Рекомендация 3.2.20:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой концентратами фактора свёртывания, содержащими полноразмерный рекомбинантный FVIII, ВФГ рекомендует использовать одностадийный или хромогенный анализ FVIII, калиброванный стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ. **КР**

Рекомендация 3.2.21:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом эфморектоког альфа (рекомбинантный FVIII, слитый с человеческим иммуноглобулином G1 [rFVIII-Fc]; Elocta®/Eloctate®), ВФГ рекомендует использование одностадийного или хромогенного анализа FVIII, калиброванного стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ. **КР**

Рекомендация 3.2.22:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом туроктоког альфа пегол (рекомбинантный FVIII с усечённым В-доменом с сайт-специфичной полиэтилен-гликольной группой 40-кДа [N8-GP]; Esperoct®), ВФГ рекомендует использование хромогенного анализа FVIII или основанный на АЧТВ одностадийный анализ FVIII с валидированными реагентами, включая некоторые реагенты с эллаговой кислотой в качестве активатора (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™) и реагенты с кремниевым активатором (Pathromtin® SL, SynthASil™); калиброванные стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийные анализы FVIII с наборами реагентов АРТТ-SP™, STA®-PTT Automate, или TriniCLOT™ АРТТ HS существенно занижают истинную FVIII активность N8-GP, и их не следует использовать. **КР**

Рекомендация 3.2.23:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом дамектоког альфа пегол (рекомбинантный лишённый В-домена FVIII с сайт-специфичной 60 кДа разветвлённой полиэтилен-гликольной группой [LVD-rFVIII]; Jivi®) ВФГ рекомендует использовать хромогенный анализ FVIII или основанный на АЧТВ одностадийный анализ FVIII с валидированными реагентами, включая реагент Actin® FSL (активатор - эллаговая кислота) и некоторые реагенты с кремниевым активатором (Pathromtin® SL, SynthASil™); калибрование - стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийные анализы FVIII с реагентом Actin® FS (активатор - эллаговая кислота) или реагентом С.К. Prest® (активатор - каолин) существенно завышают истинную активность FVIII, и их не следует использовать. Одностадийные анализы FVIII с реагентами АРТТ-SP™ и STA®-PTT Automate существенно

занижают истинную активность FVIII, и их не следует использовать. **КР**

Рекомендация 3.2.24:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом руриоктоког альфа пегол (полноразмерный рекомбинантный FVIII с сайт-неспецифичным 20-кДа полиэтилен-гликолем; Adynovate®/Adynovi®) ВФГ рекомендует выполнить больше научных исследований проводимых лабораторных анализов, чтобы составить обоснованные рекомендации относительно лабораторного контроля.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В публикациях содержатся противоречивые сведения об использовании одностадийных или хромогенных анализов FVIII для образцов, содержащих руриоктоког альфа пегол. **КР**

Рекомендация 3.2.25:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом лоноктоког альфа (одноцепочечный рекомбинантный FVIII [rVIII-SingleChain]; Afstyla®), ВФГ рекомендует использовать хромогенный анализ FVIII, калиброванный стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В обзоре характеристик препарата рекомендован хромогенный анализ. Там также указано, что результаты одностадийного анализа FVIII занижают уровень активности FVIII приблизительно на 45% по сравнению с результатами хромогенного анализа; и предлагается при использовании только одностадийного анализа умножать результат на коэффициент, равный 2. **КР**

Рекомендация 3.2.26:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой плазматическими концентратами FIX, ВФГ рекомендует использовать одностадийный или хромогенный анализ FIX, калиброванный стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ. **КР**

Рекомендация 3.2.27:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой концентратами фактора свёртывания крови, содержащими немодифицированный рекомбинантный FIX, ВФГ рекомендует использовать одностадийный анализ FIX, калиброванный стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Согласно сообщениям, хромогенные анализы FIX занижают активность FIX рекомбинантного концентрата FIX. **КР**

Рекомендация 3.2.28:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом эфтренаког альфа (рекомбинантный FIX, слитый с человеческим иммуноглобулином G1 [rFIXFc];

Alprolix®), ВФГ рекомендует хромогенный анализ FIX или основанный на АЧТВ одностадийный анализ FIX с валидированными реагентами. Эти реагенты могут включать некоторые реагенты с активатором - эллаговой кислотой (Actin®, Actin® FS, Actin® FSL), некоторые реагенты с активатором - кремнием (Pathromtin® SL, SynthASil™) и реагент с активатором - полифенолом (Serphascreen®), необходима калибровка стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.

- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийные анализы FIX с использованием реагентов STA®-РТТ Automate или с каолиновым активатором (С.К. Prest®) существенно занижают истинную активность rFIXFc (Alprolix®) и не должны использоваться. **КР**

Рекомендация 3.2.29:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом альбутрепенонаког альфа (рекомбинантный FIX, слитый с рекомбинантным человеческим альбумином [rFIX-RFP]; Idelvion®), ВФГ рекомендует использовать основанный на АЧТВ одностадийный анализ FIX с валидированными реагентами, включая некоторые реагенты с кремниевым активатором (Pathromtin® SL, SynthASil™), калиброванные стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Одностадийные анализы FIX с реагентом Actin® FS (активатор - эллаговая кислота) или реагентом С.К. Prest® (активатор - каолин) существенно занижают истинную активность rFIX-RFP (Idelvion®) и не должны использоваться. Одностадийные анализы с реагентом SynthAFax™ (активатор - эллаговая кислота) или хромогенные анализы FIX существенно завышают истинную активность rFIX-RFP (Idelvion®) и не должны использоваться. **КР**

Рекомендация 3.2.30:

- Для контроля заместительной терапии, проводимой препаратом нонаког бета пегол (рекомбинантный FIX с компонентом 40-кДа полиэтилен-гликоль [N9-GP]; Refixia®/Rebinyn®) ВФГ рекомендует использовать хромогенный анализ FIX или основанный на АЧТВ одностадийный анализ FIX с валидированными реагентами, включая реагент SynthAFax™ (активатор - эллаговая кислота) или Serphascreen® (активатор - полифенол), калиброванные стандартом плазмы, прослеживаемым к международному стандарту ВОЗ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Большинство одностадийных анализов FIX существенно завышают или занижают истинную активность фактора препарата FIX N9-GP и не должны использоваться. Одностадийные анализы с использованием реагента SynthAFax™ (активатор - эллаговая кислота) или реагента Serphascreen® (активатор - полифенол) подходят для контроля терапии, проводимой препаратом N9-GP. **КР**

Эмицизумаб

- Эмицизумаб – это инжиниринговое биспецифическое анти-тело, которое связывает оба человеческих фактора FIX/FIXa и FX/FXa и не регулируется механизмами, управляющими FVIII, а действует, как миметик FVIII.^{96,97}
- Вне зависимости от используемых реагентов эмицизумаб существенно сокращает АЧТВ до референтного уровня или ниже; это означает, что эмицизумаб влияет на все лабораторные тесты и анализы, основанные на АЧТВ.⁹⁸⁻¹⁰⁰
- Эмицизумаб существенно влияет на хромогенные анализы FVIII с использованием человеческого FIXa или FX, но не оказывает влияния, если используется бычий FIXa и FX. Необходима местная верификация наборов для хромогенного анализа, содержащих бычий FX и человеческий FIXa.^{98,99}
- Информацию по применению эмицизумаба можно измерять и сообщать в мг/мл, используя модифицированный одностадийный анализ с более сильным разведением исследуемого образца (с помощью аналитического буфера) и калибрование эмицизумаб-специфичными калибраторами.⁹⁹

Рекомендация 3.2.31:

- Для пациентов, принимающих эмицизумаб и нуждающихся в подтверждении ожидаемых уровней эмицизумаба, ВФГ рекомендует использовать модифицированный одностадийный анализ, включая дополнительный этап предварительного разведения исследуемой плазмы и калибровку анализа эмицизумаб-специфичными калибраторами.
- ПРИМЕЧАНИЕ: У пациентов с тяжёлой гемофилией А ингибиторной и неингибиторной формы АЧТВ может быть нормальным или субнормальным даже при субтерапевтических уровнях эмицизумаба. **КР**

Рекомендация 3.2.32:

- Для определения активности FVIII у пациентов с гемофилией А, принимающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует использовать хромогенный анализ FVIII, содержащий бычий FX.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Присутствие в организме эмицизумаба в терапевтических дозах влияет на любой хромогенный анализ FVIII, содержащий человеческий FX. Эмицизумаб также может влиять на хромогенные анализы FVIII, содержащие человеческий FIXa и бычий FX, но это происходит только при уровнях эмицизумаба, превосходящих те, что ожидаются у пациентов, принимающих рекомендуемые дозы. **КР**

Рекомендация 3.2.33:

- Для определения уровней ингибиторов к FVIII у пациентов, получающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует использовать хромогенный диагностический набор FVIII, содержащий бычий FX. **КР**

Рекомендация 3.2.34:

- Для пациентов с подозрением на нейтрализующие эмицизумаб антитела ВФГ рекомендует измерение уровней

эмицизумаба при помощи модифицированного одностадийного анализа, включая дополнительный этап предварительного разведения исследуемой плазмы и калибровку анализа эмицизумаб-специфичными калибраторами.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При наличии для этого также можно использовать валидированные анализы на антитела к препарату. **КР**

Тестирование на ингибиторы

- Наиболее часто встречающиеся функциональные ингибиторы гемостаза – это волчаночные антикоагулянты, которые не направлены конкретно против факторов свёртывания и присутствие которых должно быть исключено до тестирования на наличие ингибиторов к конкретному фактору.
- Результаты анализа АЧТВ смеси анализируемой и нормальной плазмы бывает трудно интерпретировать, особенно потому, что при приобретённой гемофилии изначально возможна полная коррекция АЧТВ даже при наличии активного специфического анти-FVIII антитела. Если анти-FVIII антитело присутствует, то при инкубации АЧТВ у данной смеси удлиняется.
- Большинство ингибиторов FVIII, появившихся у пациентов с гемофилией А после проведения заместительной терапии, следуют характерной закономерности: значение АЧТВ у смеси плазмы пациента и нормальной пулированной плазмы - промежуточное, т.е., оно находится в диапазоне между АЧТВ данных двух веществ, а затем удлиняется при инкубации смеси при температуре 37°C в течение 1-2 часов.
- Подтверждение того, что ингибитор направлен против определённого фактора свёртывания, требует проведения анализа на наличие определённого ингибитора.
- Подсчёт титра ингибитора делают в лаборатории, предпочтительно при помощи Ниймеген-модифицированного анализа Бетезда FVIII на ингибиторы,¹ так как эта модификация даёт более высокую специфичность и чувствительность, чем обычный анализ Бетезда.¹⁰¹⁻¹⁰⁹
- На результаты Бетезда-анализа ингибиторов может воздействовать использование различных разведений исследуемого образца до смешивания этих разведений с нормальной плазмой.¹¹⁰
- Для пациентов, получающих FVIII или FIX, промывка не понадобится, при условии использования модификации анализа Ниймеген-Бетезда с нейтрализацией нагревом, которая инактивирует FVIII/FIX в образце и позволяет обнаружить ингибитор.^{109,111-113} Этого не требуется, если в исследуемом образце FVIII/FIX <5 МЕ/дл, так как такой низкий уровень не повлияет значительно на подсчёты титра ингибитора.
- Для определения FVIII во время анализа на ингибиторы по методу Ниймеген-Бетезда можно использовать различные виды анализа FVIII.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Протокол «Национальной программы США по ингибиторам» требует использовать хромогенный анализ, если наблюдаются положительные результаты по ингибитору FVIII ниже 2,0 БЕ.¹⁰⁸ При наличии подозрения на волчаночный антикоагулянт, или если

образец содержит терапевтические антикоагулянты, такие, как гепарин или прямые ингибиторы FXa или FIIa, целесообразным может быть подтверждение присутствия ингибитора при помощи хромогенного анализа, измеряющего минимальную остаточную активность фактора (вместо одностадийного анализа).

- Клинически значимым считается титр ингибитора $\geq 0,6$ БЕ/мл.^{119,120}
- Некоторые не-нейтрализующие анти-FVIII антитела, не обнаруженные анализом Ниймеген-Бетезда, могут быть клинически значимыми, так как они могут усиливать выведение FVIII, их можно измерить с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).¹²¹⁻¹²⁸

Рекомендация 3.2.35:

- Для определения наличия анти-FVIII ингибиторов в образце, содержащем FVIII активностью более 5 МЕ/дл, ВФГ рекомендует перед тестированием выдерживать образец при 56°C в течение 30 минут и центрифугировать его при комнатной температуре с центробежным ускорением минимум 1700 g в течение как минимум 5 минут.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Количественное ограничение анализа ингибитора FVIII Ниймеген-Бетезда - приблизительно 0,6 БЕ/мл.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Анализ ингибитора FVIII Ниймеген-Бетезда требует использования буферизованной нормальной пулированной плазмы в качестве источника FVIII, которая для приготовления контрольной смеси затем смешивается с равным объёмом плазмы, дефицитной по FVIII. **КР**

Рекомендация 3.2.36:

- Для определения наличия анти-FIX ингибиторов в образце, содержащем FIX активностью более 5 МЕ/дл, ВФГ рекомендует перед тестированием выдерживать образец при 56°C в течение 30 минут и центрифугировать его при комнатной температуре с центробежным ускорением минимум 1700 g в течение как минимум 5 минут. **КР**

Рекомендация 3.2.37:

- Для количественного определения анти-FVIII ингибиторов ВФГ рекомендует использовать анализ Ниймеген в модификации Бетезда.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Анализы Бетезда обнаруживают нейтрализующие антитела. Невысокое содержание анти-FVIII антител является не является нейтрализующим, сокращает период полувыведения инфузий FVIII и не определяется анализами Бетезда.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Модификация Ниймеген описывает специфический метод буферизации нормальной пулированной плазмы; могут подойти и другие методы буферизации. **КР**

Рекомендация 3.2.38:

- Для количественного определения ингибиторов к FVIII и FIX ВФГ рекомендует использовать для подсчёта концентраций ингибитора только разведение с минимальной остаточной активностью FVIII/FIX от 25% до 75% от уровня активности FVIII/FIX в контрольной смеси.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Наиболее точные результаты по ингибиторам получаются, когда минимальная остаточная активность FVIII/FIX близка к 50% от уровня в контрольной смеси. **КР**

Рекомендация 3.2.39:

- Для количественного определения анти-FVIII ингибиторов низкого титра (<2 БЕ/мл) ВФГ рекомендует использовать хромогенный Ниймеген-Бетезда анализ FVIII для измерения минимальной остаточной активности FVIII.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Использование хромогенного Ниймеген-Бетезда анализа FVIII вместо одностадийного анализа FVIII обеспечивает более высокую специфичность и снижает возможную вариативность измерения минимальной остаточной активности FVIII, что может привести к занижению вплоть до ложно положительного результата о наличии ингибитора при его реальном отсутствии.

Генная терапия

- Согласно отчётам после генной терапии (как FVIII, так и FIX) наблюдаются различия между результатами, полученными с помощью одностадийного и хромогенного анализов.
- Результаты одностадийных анализов активности FVIII были приблизительно в 1,65 раза выше¹²⁹ и в 1,5 раза выше,¹³⁰ чем результаты хромогенных анализов после двух различных терапий лишённым В-домена (ЛВД) FVIII. Это контрастирует с КФС-содержащим ЛВД FVIII, где результаты хромогенных анализов выше, чем результаты одностадийных анализов.^{58,75}
- У пациентов, получивших генную терапию падуанским вариантом FIX с высокой специфической активностью FIX, результаты одностадийных анализов FIX различались в зависимости от использованных реагентов, но были выше, чем результаты, полученные путём хромогенных анализов FIX.¹³¹

Рекомендация 3.2.40:

- Для количественного определения активности FVIII у пациентов после генной терапии ВФГ рекомендует дальнейшие исследования для определения относительной точности хромогенных и одностадийных анализов при прогнозе гемостатической защиты.
- ПРИМЕЧАНИЕ: По многим трансгенным препаратам FVIII результаты одностадийного анализа постоянно показывают активность FVIII приблизительно в 1,6 раз выше, чем результаты хромогенного анализа. Для точного определения активности FVIII у реципиентов может понадобиться корреляция как со специфической активностью как плазменного, так и рекомбинантного FVIII, и также с клиническим ответом. **КР**

Рекомендация 3.2.41:

- Для количественного определения активности FIX у пациентов после генной терапии ВФГ рекомендует более глубокие исследования для относительной точности хромогенных и одностадийных анализов при прогнозе гемостатической защиты.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Падуанский FIX (R338L) используется для генной терапии FIX, потому что у него более высокая специфическая активность, чем у естественного FIX. Одностадийные анализы активности падуанского FIX стабильно дают результаты в 1,6 раз выше, чем хромогенные анализы. Для точного определения активности падуанского FIX у реципиентов необходима корреляция со специфической активностью как плазменного, так и рекомбинантного FIX. **КР**

Квалифицированный персонал

- Для получения точных результатов сотрудник лаборатории, занимающийся вопросами коагуляции, должен хорошо разбираться в методах анализов.
- В некоторых случаях полезно, чтобы сотрудник лаборатории прошёл повышение квалификации в специализированном центре.

3.3 | Использование надлежащего оборудования и реагентов**Оборудование**

- В соответствии с основными требованиями лабораторное оборудование должно включать водяную баню на 37°C ± 0,5°C для быстрого оттаивания замороженных образцов и ручного выполнения анализов любых образцов, с которыми не сработал автоматический анализ, также нужны калиброванные автоматические пипетки.
- Расходные материалы из пластика и стекла, используемые для коагулологического исследования, не должны использоваться повторно.
- Автоматические коагулометры значительно превосходят ручные методы, используемые в некоторых полуавтоматах, у них более высокая точность, репертуар и в некоторых случаях – автоматическое определение преаналитических проблем.

Выбор коагулометров

- При выборе коагулометров необходимо учитывать нижеследующие важные факторы:
 - тестовый репертуар;
 - эксплуатационные требования, включая обслуживание и действия при возникновении неисправности;
 - производительность;
 - сравнимость результатов работы основного анализатора и любых резервных методов;
 - совместимость с используемыми в данном регионе пробирками для анализа крови и контейнерами для хранения плазмы;

- безопасность.
- Необходима информация об эксплуатационных характеристиках системы. Эту информацию можно почерпнуть из различных источников, включая публикации и данные производителя, но может понадобиться и какой-либо вид оценки на месте. Существует детальная информация по выбору и оценке анализаторов.^{132,133}

Реагенты

- Хорошей практикой является обеспечение непрерывности поставок выбранного реагента, при этом необходимо обращать внимание на последовательность использования партий и длительность срока хранения. Это достижимо, если поставщик при возможности зарезервирует по запросу лаборатории всю партию.
- Разные марки реагента могут иметь разную чувствительность и не должны использоваться параллельно, за исключением случаев, когда это делается с определенной целью.
- Для всех методов должен быть определен диапазон нормальных значений. На эту тему опубликовано «Практическое руководство»,¹ и при анализе АЧТВ необходимо учитывать местные условия забора и обработки образцов.

3.4 | Обеспечение качества

- Обеспечение качества включает все аспекты процесса диагностики, начиная с забора образцов, сепарации, анализа и внутреннего контроля качества (ВКК) до предоставления отчёта о полученном результате и обеспечения своевременной доставки этого отчёта соответствующему клиницисту.

Внутренний контроль качества

- Внутренний контроль качества используется для удостоверения в единообразном выполнении серии методов и процедур в течение определённого периода времени.
- Мероприятия ВКК предпринимаются, чтобы удостовериться, что результаты лабораторных исследований достаточно надёжны, чтобы способствовать принятию клинических решений, контролю терапии и диагностированию гемостатических нарушений.
- Графическое отображение результатов контроля качества, например, в форме графика Леви-Дженнинга, облегчает анализ тенденций изменения в результатах ВКК.

Внешняя оценка качества

- Внешняя оценка качества (ВОК) помогает определить степень соответствия результатов местной лаборатории и результатов, полученных в других центрах.
- Международная программа внешней оценки качества ВФГ (МПВОК - IEQAS) специально разработана для нужд центров лечения гемофилии по всему миру. Эта система включает анализы, необходимые для диагноза и лечения

коагулопатий. Детальную информацию об этой программе можно получить в ВФГ, она проводится совместно с UK NEQAS (национальной службой Великобритании по внешней оценке качества анализов коагуляции крови) в Шеффилде, Великобритания.¹³⁴

- Для достижения высокого уровня надёжности тестирования и успешного участия в программе внешней оценки качества лаборатория должна иметь доступ к качественным реагентам и методикам и достаточное количество должным образом обученных сотрудников.

Рекомендация 3.4.1:

- ВФГ настоятельно рекомендует коагулологическим лабораториям использовать программы обеспечения качества для всех лабораторных систем, это обеспечит приверженность качеству и надёжность лабораторных процедур анализа крови, а также отчётности в целях диагностики и лечения гемофилии. **КР**

Рекомендация 3.4.2:

- Для скрининговых тестов гемостаза ВФГ рекомендует проводить внутренний контроль качества с как минимум двумя уровнями контрольных образцов внутреннего контроля качества (образцы нормальной и аномальной плазмы) для всех исследуемых партий как минимум раз в сутки. **КР**

Рекомендация 3.4.3:

- ВФГ настоятельно рекомендует клиническим лабораториям регулярно участвовать во внешних оценках качества по каждому виду анализов, используемых в диагностике и лечении гемофилии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Участие в организованной ВФГ Международной программе внешней оценки качества (ICQAS) позволяет лабораториям совершенствовать и стандартизировать лабораторное тестирование в области гемофилии. **КР**

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemocoagulation correction technique. *Psychosom Med*. 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol*. 2019;142(2):71-78.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based*

- Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays*, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(7):459-462.
 7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576-585.
 8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus*. 2011;9(4):394-399.
 9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:3868.
 10. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):565-575.
 11. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(5):686-692.
 12. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(8):584-589.
 13. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):400-405.
 14. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(1):106-110.
 15. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(4):229-236.
 16. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):375-388.
 17. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):258-266.
 18. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):748-755.
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
 20. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*. 2012;17(6):350-354.
 21. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-218.
 22. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):177-182.
 23. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med*. 1995;15(1):1-38.
 24. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood*. 1992;79(9):2495-2497.
 25. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia*. 2015;21(4):550-557.
 26. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):738-743.
 27. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):757-764.
 28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1082-1090.
 29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):210-215.
 30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, Konig H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia*. 2014;20(2):e164-e170.
 31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ*. 1971;45(3):337-351.
 32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
 33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1380-1384.
 34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
 35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab*. 2016;62(7):1363-1365.
 36. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology*. 2016;48(1):60-71.
 37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia*. 2011;17(1):139-142.
 38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):679-683.
 39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1994;87(4):846-848.
 40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hamostaseologie*. 2010;30(4):207-211.
 41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):272-282.
 42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol*. 2014;89(7):781-784.
 43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98(12):1980-1987.
 44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):851-861.
 45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia*. 2014;20(4):550-558.
 46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with

- discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):524-530.
47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol.* 2011;154(5):618-625.
 48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346→Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia.* 2008;14(1):78-80.
 49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. *Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization.* Treatment of Hemophilia Monograph No. 55. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
 50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):664-670.
 51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):138-148.
 52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonocog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1428-1435.
 53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia.* 2017;23(4):620-627.
 54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia.* 2018;24(3):492-501.
 55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol.* 2013;162(6):827-835.
 56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2014;20(2):287-293.
 57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia.* 2010;16(4):671-674.
 58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):331-337.
 59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost.* 2013;11(5):988-989.
 60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2019;00:1-11.
 61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol.* 2016;53(1):28-34.
 62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):555-564.
 63. CSL Behring. AFSTYLA®, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
 64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of Afstyla single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia.* 2017;23(5):e469-e470.
 65. Collins P, Chalmers E, Chowdhury P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22(4):487-498.
 66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia.* 2018;24(5):823-832.
 67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia.* 2016;22(3):e192-e199.
 68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia.* 2016;22(5):806-812.
 69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia.* 2016;22(6):957-965.
 70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia.* 2011;17(4):695-702.
 71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia.* 2018;24(4):675-682.
 72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia.* 2013;19(3):e133-e138.
 73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmacokinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost.* 2003;1(11):2283-2289.
 74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost.* 2004;2(4):623-628.
 75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia.* 2009;15(3):779-787.
 76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood.* 2012;119(13):3031-3037.
 77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals.* 2015;43(4):213-219.
 78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia.* 2014;20(2):294-300.
 79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):176-183.
 80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia.* 2017;23(3):458-465.
 81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost.* 2016;14(8):1579-1587.
 82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(1):114-120.
 83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia.* 2020;26:156-163.

84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufner B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol.* 2019;1-5.
85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia.* 2019;25(5):893-901.
86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20(4):593-600.
87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia.* 2017;23(4):e3 35-e339.
88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;132:207-214.
89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2018;24(2):e70-e74.
90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia.* 2014;20(6):891-897.
91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):932-940.
92. Bowyer AE, Shepherd ME, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):e46-e49.
93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1420-1427.
94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1901-1912.
95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia*; Rebinyn*). *Haemophilia.* 2019;25(1):154-161.
96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs.* 2019;79(15):1697-1707.
97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463-2468.
98. Adamkewicz JJ, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1084-1093.
99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2020;26:151-155.
100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem.* 2019;65(2):254-262.
101. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT Foundation. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):786-793.
102. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):752-759.
103. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2013;992:321-333.
104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(3):185-189.
105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia.* 2010;16(4):662-670.
106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res.* 2013;132(6):735-741.
107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:295-304.
108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2003-2008.
111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40: 561-568.
112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia.* 2018;24(3):487-491.
113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(6):639-647.
114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia.* 2018;24(5):807-814.
115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1971-1976.
116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res.* 2015;136(6):1280-1284.
117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost.* 2013;11(7):1300-1309.
118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e61120.
119. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauer-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost.* 1995;73(2):247-251.
120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol.* 2013;163(3):385-392.
122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res.* 2018;172:29-35.
123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):804-811.
124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood.* 2015;125(7):1180-1188.

125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.
130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
132. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers*. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia*. 2009;15(2):571-577.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

4 Генетическая оценка

Megan Sutherland¹ (Меган Сазерлэнд) | Carlos De Brasi² (Карлос Де Браси) | Barbara A. Konkle³ (Барбара А. Конкл) | Shrimati Shetty⁴ (Шримати Шетти) | Glenn F. Pierce⁵ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava⁶ (Алок Шривастава)

¹ Клинические больницы Доверительного фонда национальной службы здравоохранения, Манчестерский университет, Манчестер, Великобритания

² Sección Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Investigaciones Hematológicas and Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Буэнос-Айрес, Аргентина

³ Лаборатория анализов крови «Northwest» и кафедра гематологии, медицинский факультет, Вашингтонский университет, Сиэтл, штат Вашингтон, США

⁴ ICMR – Национальный институт иммуногематологии, больница КЕМ, Мумбай, Индия

⁵ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

⁶ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

4.1 | Введение

- Генетическая оценка гемофилии важна для определения биологической этиологии заболевания, постановки диагноза в трудных случаях, прогнозирования риска возникновения ингибиторов, выявления женщин-носительниц и проведения пренатальной диагностики, если это целесообразно.¹
- Анализ генотипа должен предлагаться всем лицам с гемофилией и членам их семей женского пола, находящимся в «группе риска».
- Стратегии генетического тестирования зависят от параметров фенотипа, измеренных в коагулологической лаборатории в дополнение к клинко-генеалогическому исследованию. В связи с этим важно предоставить полученные данные в лабораторию генетического тестирования. Точность интерпретации обнаруженной(ых) обуславливающей(их) вариации(й) зависит от подкрепляющих данных о фенотипе и семейном анамнезе пациента.²⁻⁵
- Предварительное генетическое консультирование лиц с гемофилией и членов их семей – важное требование для проведения генетического тестирования. Оно включает получение информированного согласия от пациента, его родителя или законного опекуна, для этого необходимо как разрешение на проведение тестирования, так и разъяснение, обеспечивающее полное понимание процедуры тестирования, его пользы и ограничений, а также возможных последствий результатов тестирования.^{6,7}
- Генетическое консультирование должно обеспечить информирование и рекомендации о проведении пренатальной диагностики (ПНД), ведении беременности и родов у носительниц гемофилии, а также о преимплантационной генетической диагностике (ПГД). Важно знать и соблюдать касающееся этих процедур соответствующее законодательство страны, в которой предоставляется данная услуга.
- Генетическое тестирование не всегда выявляет обуславливающую вариацию, ассоциированную с фенотипом гемофилии. При генетическом консультировании эта вероятность

должна быть доведена до лица, направляемого на генетическое тестирование. (См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Носительницы» – «Генетическое консультирование» – «Психосоциальная поддержка».)

- Лаборатории генетической диагностики должны строго следовать протоколам и процедурам, для чего необходимо нижеследующее:
 - знания и профессиональные навыки в области лабораторного генетического тестирования;
 - использование надлежащих исследовательских платформ;
 - знания и профессиональные навыки в области интерпретации генетических вариаций, выявленных в связи с гемофилией;
 - использование надлежащих интерпретационных платформ для исследования вариаций;
 - использование надлежащей номенклатуры для описания вариаций и надлежащих классификационных систем для определения патогенности вариаций;
 - процедуры внутреннего контроля качества;
 - при возможности - участие в периодической аккредитации;
 - при возможности - участие в системах внешней оценки качества (СВОК).
- Интерпретация результатов генетического тестирования должна проводиться специалистами, имеющими знания и профессиональные навыки в области генетики гемофилии.
- Важным условием предоставления услуги генетической диагностики является возможность обсуждения генетических результатов между назначившим анализ врачом и выполнившим его исследователем.

Рекомендация 4.1.1:

- ВФГ рекомендует лицам с гемофилией провести генетическое тестирование с целью определения специфической обуславливающей генетической вариации, ассоциированной с имеющимся у них заболеванием. **КР**

Рекомендация 4.1.2:

- ВФГ рекомендует проведение генетического тестирования облигатным носительницам гемофилии и родственницам лиц с гемофилией из «группы риска» или потенциальным носительницам гемофилии с целью определения у них ранее выявленной генетической вариации в гене *F8* или *F9*. **КР**

Рекомендация 4.1.3:

- Для женщин с фенотипически низкими уровнями факторов коагуляции FVIII или FIX ВФГ рекомендует проведение исследования генетической/эпигенетической основы фенотипа. **КР**

Рекомендация 4.1.4:

- Для облигатных носительниц гемофилии и родственниц лиц с гемофилией из «группы риска» или потенциальных носительниц гемофилии ВФГ рекомендует внимательный сбор и анализ семейной родословной в поддержку назначения генетического тестирования. **КР**

Рекомендация 4.1.5:

- Для лиц с подозрением на гемофилию и потенциальных носительниц гемофилии перед направлением на генетическое тестирование ВФГ настоятельно рекомендует проводить фенотипический скрининг уровней FVIII или FIX, определение антигена фактора Виллебранда (VWF) и активности VWF. **КР**

Рекомендация 4.1.6:

- Для лиц с гемофилией, облигатных носительниц гемофилии, родственниц из «группы риска» или лиц с низким уровнем факторов коагуляции ВФГ настоятельно рекомендует перед предложением генетического тестирования проводить подробное генетическое консультирование.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Генетическое консультирование должно включать разъяснение экспериментальных пределов результатов молекулярного исследования в соответствии с наличием практических подходов.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Генетическое консультирование должно включать разъяснение вероятности случайных обнаружений в генах помимо генов *F8* или *F9*, если используемая исследовательской лабораторией методология (например, секвенирование следующего поколения [ССП]) способна обнаруживать такие генетические вариации.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При наличии консультанта-генетика генетическое консультирование должно осуществляться этим специалистом. При отсутствии консультанта-генетика генетическое консультирование должно проводиться медработником, обладающим знаниями в области генетики гемофилии. **КР**

Рекомендация 4.1.7:

- При направлении на генетическое тестирование любых пациентов ВФГ настоятельно рекомендует получить информированное согласие от пациента, родителя или законного опекуна. Для этого необходимо как разрешение на проведение тестирования, так и разъяснение, обеспечивающее полное понимание процедуры тестирования, его пользы и ограничений, а также возможных последствий результатов тестирования.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В соответствии с местными правилами и практикой врачу или консультанту-генетику может потребоваться получение и документальная регистрация письменного информированного согласия. **КР**

4.2 | Показания для генетической оценки

- Обычно генетическое тестирование требуется во всех случаях заболевания (пробандам) и его кровным родственникам из «группы риска».
- В идеальном случае вызывающую заболевание вариацию сначала необходимо идентифицировать у пробанда или облигатной носительницы. Затем можно провести скрининг на эту вариацию у всех остальных потенциальных носительниц, чтобы подтвердить или исключить статус носительства.
- Если нет возможности протестировать ни пробанда, ни облигатную носительницу, генетическая оценка всё равно может быть проведена для потенциальных носительниц; однако если обуславливающая заболевание вариация не обнаружена, в отчёте должно быть чётко упомянуто, что невозможность обнаружения генетической вариации существующими методами не исключает возможного наличия статуса носительства.
- У носительниц гемофилии может быть широкий спектр уровней фактора, примерно у 30% уровень <40 МЕ/дл.⁸ У женщин и девочек с низким или пограничным уровнем могут быть различные симптомы кровотечений, обычно характерных для лёгкой формы гемофилии, но может встречаться и гемартроз, и более тяжёлые симптомы кровотечения.^{9,10}
- Помимо гетерозиготности вариации, обуславливающей заболевание, низкий уровень активности фактора у носительниц гемофилии может объясняться другими эпигенетическими факторами, такими как инактивация X-хромосомы (ИХХ)^{11,12}, или группой крови.¹³
- Беременным с подтверждённым носительством вариации гена *F8* или *F9* может быть предложено неинвазивное тестирование для определения пола плода, с тем, чтобы проинформировать о последующих вариантах выбора дальнейшей пренатальной диагностики плода мужского пола. Это делается методом анализа внеклеточного ДНК плода в плазме матери.^{14–16}
- Всем подтверждённым носительницам вариации генов *F8* или *F9* с плодом мужского пола может быть предложена пренатальная диагностика методом биопсии ворсин хориона на ранних сроках или методом амниоцентеза на поздних

сроках беременности. Это делается с целью выработки тактики ведения родов или для прерывания беременности в случае, если у плода обнаружится гемофилия.^{17–20} Генетическое консультирование должно включать обсуждение риска процедуры ПНД для беременности.

- Подтверждённым носительницам вариации генов *F8* или *F9* может быть предложена преимплантационная диагностика с целью выбора эмбриона, который не приведёт к рождению мальчика с гемофилией.^{21,22}
- Важно знать и соблюдать законодательство, регулирующее генетическое консультирование в стране, где предоставляются эти услуги.
- Было обнаружено, что для появления ингибиторов наиболее сильным среди всех генетических риск-факторов является характер вызывающих заболевание вариаций как в гене *F8*, так и в гене *F9*. Нулевые вариации, т.е. вариации, вызывающие полное отсутствие протеина (крупные делеции, дупликации, инсерции, инверсии, нонсенсные мутации и вариации сайта сплайсинга) наиболее сильно ассоциируются с ингибиторами по сравнению с другими вариациями (небольшие делеции внутри рамки считывания, дупликации, инсерции, миссенсные мутации).^{23–33} Ответ на индукцию иммунотолерантности (ИИТ) по предварительным оценкам также ассоциируется с вызвавшими заболевание вариациями, причём последняя группа даёт хороший ответ на ИИТ по сравнению с носительницами нулевых вариаций.³⁴
- Для некоторых методов геномной инженерии (например, супрессия нонсенсной мутации и редактирование генома) может понадобиться предварительная информация о вызвавших заболевание вариациях.
- Генетическая оценка может быть предложена в следующих случаях:
 - все случаи клинического подозрения на гемофилию или случаи гемофилии с подтверждённым лабораторным диагнозом;
 - всем облигатным носительницам для определения молекулярной вариации в целях возможного в будущем пренатального диагноза;
 - всем родственницам из группы риска с целью определения статуса носительницы, что чрезвычайно важно для оптимального пренатального консультирования и тестирования по показаниям, либо с целью предложить преимплантационное генетическое диагностирование;
 - всем женщинам с симптомами (с низким уровнем FVIII или FIX) без семейного анамнеза;
 - для прогноза риска появления ингибиторов у лиц с гемофилией;
 - для прогноза ответа на ИИТ;
 - для удостоверения в обоснованности использования некоторых методов геномной инженерии.
- См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль».

Рекомендация 4.2.1:

- Для лиц с подозрением на гемофилию или диагностированной гемофилией, проходящих генетическое

тестирование, ВФГ рекомендует генотипировать нулевого пациента (пробанда), чтобы определить обуславливающую генетическую вариацию. **КР**

Рекомендация 4.2.2:

- Для облигатных носительниц гемофилии и родственников болеющего пробанда из «группы риска» или потенциальных носительниц гемофилии ВФГ рекомендует генетическое консультирование по поводу риска носительства. **КР**

Рекомендация 4.2.3:

- Для всех облигатных носительниц гемофилии и родственников лиц с гемофилией из «группы риска» или потенциальных носительниц гемофилии ВФГ рекомендует измерение фенотипических уровней факторов коагуляции. **КР**

Рекомендация 4.2.4:

- Для всех облигатных носительниц гемофилии и родственников лиц с гемофилией из «группы риска» ВФГ рекомендует предложить генетическое тестирование на ранее выявленную генетическую вариацию в гене *F8* или *F9*. **КР**

Рекомендация 4.2.5:

- Для женщин с фенотипически низким уровнем фактора коагуляции FVIII или FIX ВФГ рекомендует предложить исследование генетической/эпигенетической основы фенотипа. **КР**

Рекомендация 4.2.6:

- Для беременных носительниц вариации генов *F8* или *F9* с плодом мужского пола ВФГ рекомендует предложить пренатальную диагностику (ПНД) для определения наличия у плода гемофилии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Генетическое консультирование должно включать разъяснение риска процедуры ПНД для беременности.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Важно знать и соблюдать касающееся таких процедур соответствующее законодательство страны, в которой предоставляются эти услуги. **КР**

Рекомендация 4.2.7:

- Семьям, желающим подготовиться к рождению ребёнка с гемофилией или желающих прервать беременность в случае гемофилии у плода, ВФГ рекомендует предложить пренатальную диагностику (ПНД) методом биопсии ворсин хориона или амниоцентеза.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Важно знать и соблюдать законодательство, регулирующее такие процедуры в стране предоставления подобной услуги.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** ПНД может быть предложена на ранних сроках беременности, а на поздних сроках - методом амниоцентеза с тем, чтобы составить тактику ведения родов ребенка с гемофилией. **КР**

Рекомендация 4.2.8:

- Для лиц с подозрением на гемофилию или диагностированной гемофилией ВФГ рекомендует проведение генетического тестирования; информация о генетической вариации может способствовать прогнозированию риска появления ингибиторов, ответа на индукцию иммунотолерантности (ИИТ), степени тяжести фенотипа, а также определению возможности применения методов генной инженерии. **КР**

4.3 | Стратегия генетического тестирования пробандов

- В мире примерно у 30-45% пациентов с тяжёлой гемофилией А присутствует необычный тип структурной вариации (СВ), крупная инверсия ДНК, задеиствующая 22 интрон F8 (т.е. инверсия 22 интрона, Inv22).^{35,36}
- Происхождение инверсии 22 интрона F8 почти исключительно – от мужских половых клеток³⁷ в результате гомологической рекомбинации крупных инвертированных повторяющихся последовательностей.³⁸ Литература свидетельствует, что почти все матери пациентов с Inv22 являются носительницами³⁹ и что Inv22 является наиболее частой в мире причиной тяжёлой гемофилии А.⁴⁰⁻⁴⁴
- Вторая часто встречающаяся инверсия, являющаяся причиной приблизительно 2% мировых случаев фенотипа тяжёлой гемофилии А – это инверсия 1 интрона F8 (Inv1).⁴⁵
- Остальные пациенты с тяжёлой, среднетяжёлой и лёгкой формой гемофилии А (т.е. неинформативные по признаку распространенных инверсий F8), а также все пациенты с гемофилией В обычно имеют малые вариации в F8 или F9, такие как замена одного нуклеотида, небольшие инсерции, дупликации или делеции, либо реже - крупные вариации числа копий (ВЧК).
- Информация о вариациях F8 и F9 собрана в доступные международные базы данных, например, базы, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) под названием «Проект ЦКЗ по мутациям при гемофилии А» (CHAMP) и «Проект ЦКЗ по мутациям при гемофилии В» (CHBMP; <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>), и Европейской ассоциацией гемофилии и связанных заболеваний (EAHAD).

Рекомендация 4.3.1:

- Для мужчин-пробандов ВФГ рекомендует проводить генетическое тестирование исходя из базового фенотипического уровня фактора коагуляции, который указывает на степень тяжести нарушения.

- У пациентов с тяжёлой гемофилией А (FVIII:C <1 МЕ/дл) или среднетяжёлой формой гемофилии А с нижним пограничным уровнем активности фактора (FVIII:C 1-3 МЕ/дл) в первую очередь следует провести анализ инверсии интрона 22 и интрона 1 F8.
- Пациенты с тяжёлой гемофилией А, у которых не было обнаружено распространенных инверсий (т.е. инверсий интрона 22 и интрона 1 F8), должны пройти скрининг и характеризацию малых вариаций, включая однонуклеотидные вариации (ОНВ) и вариации малых инсерций, дупликации или делеции с покрытием важных областей F8, в том числе 26 экзонов, границ экзонов/интронов и нетранслируемых областей 5' и 3'. Если и эти тесты окажутся неинформативными, пациентам следует сделать скрининг на вариацию числа копий (ВЧК), включая крупные делеции, дупликации или сложные перестройки F8.
- Для пациентов со среднетяжёлой (FVIII:C 1-5 МЕ/дл) или лёгкой (FVIII:C 5-40 МЕ/дл) формой гемофилии А сначала необходимо провести скрининг и характеризацию малых вариаций (т.е. ОНВ и малых инсерций, дупликаций или делеций) с покрытием важных областей F8, включая 26 экзонов, границы экзонов/интронов и нетранслируемые области 5' и 3'. Если эти тесты вновь окажутся неинформативными, пациентам следует выполнить скрининг на ВЧК F8.
- Для всех пациентов с гемофилией В (т.е. пациентов с тяжёлой [FIX:C <1 МЕ/дл], среднетяжёлой [FIX:C 1-5 МЕ/дл] и лёгкой [FIX:C 5-40 МЕ/дл] формой гемофилии В) сначала необходимо выполнить скрининг и характеризацию малых вариаций (т.е. ОНВ и малых инсерций, дупликаций или делеций) с покрытием важных областей F9, включая 8 экзонов, границы экзонов/интронов и нетранслируемые области 5' и 3'. Если эти тесты по-прежнему окажутся неинформативными, пациентам следует выполнить скрининг на ВЧК F9. **КР**

4.4 | Методы генетической оценки

- Ген F8 находится на длинном плече хромосомы X в Xq28. F8 составляет 187 т.п.н. геномной ДНК и состоит из 26 экзонов, кодирующих мРНК длиной 9,0 т.п.н. В зрелом протеине FVIII насчитывается 2332 аминокислот.
- Ген F9 находится на длинном плече хромосомы X в Xq27. F9 составляет 33 т.п.н. геномной ДНК и состоит из 8 экзонов. Длина мРНК F9 – 2,8 т.п.н., она кодирует препропротеин из 461 аминокислоты, который после посттрансляционной модификации превращается в зрелый протеин из 415 аминокислот.
- Для обнаружения часто встречающейся инверсии 22 интрона F8 могут быть использованы различные методы (например, Саузерн-блоттинг, инвертированная полимеразная цепная

реакция и полимеразная цепная реакция длинных фрагментов [ПЦР]).^{35,46–55} Для обнаружения часто встречающейся инверсии 1 интрона F8 могут быть использованы методы дуплексной ПЦР⁵⁶ или инвертированной ПЦР.⁵⁰ Подход и использование того или иного метода зависят от наличия технических навыков и ресурсов. Все результаты должны быть подтверждены повторным аналитическим тестированием образца ДНК.

- В зависимости от имеющихся ресурсов полный генетический скрининг F8 или F9 делают методами ПЦР и секвенирования по Сенгеру либо методом секвенирования следующего поколения (ССП) для определения миссенсных, нонсенсных, сайт-сплайсинговых вариаций, малых и больших делеций, дупликаций и инсерций.^{46,57–61} Если ресурсы ограничены, перед секвенированием по Сенгеру лаборатории могут применять экономичный скрининг,⁶² например, гетеродуплексный анализ с использованием конформационно чувствительного геле-электрофореза (КЧГЭ).
- При выборе аналитического метода лаборатории должны знать о его чувствительности и специфичности, а также о времени, необходимом для создания отчёта с интерпретацией полученных данных. Все результаты должны подтверждаться повторным аналитическим тестированием образца ДНК.
- При анализе вариаций, обнаруженных методом секвенирования по Сенгеру, наличие вариации должно быть подтверждено как в направлении 5' (прямом), так и 3' (обратном), особенно у гетерозиготных носительниц.
- При проведении ПЦР в случае отсутствия усиления в определённом экзоне или на непрерывном отрезке в сплошной последовательности можно подозревать крупную делецию ДНК. Это необходимо подтвердить стандартными методами, такими как гар-ПЦР или методами, способными выявить дозу гена или ВЧК, такими как мультиплексная амплификация лигированных зондов (МАЛЗ) или количественная ПЦР области делеции в режиме реального времени.^{63–71} Обычные методы секвенирования по Сенгеру недостаточно чувствительны для обнаружения ВЧК у носительниц.
- Если вариация, вызывающая заболевание, не обнаружена, можно подозревать крупные дупликации или инсерции. Их можно обнаружить при помощи тех же методов, которые используются для определения крупных делеций, как описано выше.
- Технический подход к анализу ВЧК может зависеть от имеющихся в лаборатории ресурсов. В зависимости от практических ограничений метода представленные результаты должны содержать оценку вероятной ошибки, если это применимо.
- Высокопроизводительные методы секвенирования, например, ССП, могут быть использованы лишь после того, как будет установлено, что такие методы способны обнаружить структурные вариации.⁷²
- Все результаты генетического тестирования должны подтверждаться независимым тестированием образца ДНК. Это можно осуществить либо повторением первоначального анализа, либо при помощи другого метода, например, секвенирования по Сенгеру для подтверждения результата ССП.

- Во время процедуры забора образца для пренатального анализа образец плода может быть контаминирован кровью матери, что может привести к неверному диагнозу. Для проверки наличия контаминации материнской кровью могут быть использованы различные методы, это зависит от наличия технических навыков и ресурсов. Например, можно использовать множественные аутомные маркёры коротких tandemных повторов (КТП).^{73–76}
- При выборе аналитического метода лаборатории должны знать о его чувствительности и специфичности и о времени, необходимом для создания отчета с интерпретацией полученных данных.

Рекомендация 4.4.1:

- Для лиц с тяжёлой гемофилией А или для лиц со средне-тяжёлой гемофилией А с минимальными остаточными уровнями активности фактора на нижней границе диапазона (FVIII:C 1-3 МЕ/дл) ВФГ рекомендует тестирование инверсии интрона 22 F8 и инверсии интрона 1 F8 в качестве первой линии генетического тестирования.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для обнаружения инверсии интрона 22 F8 и интрона 1 F8 могут быть использованы разные методы в зависимости от имеющихся технических навыков и ресурсов.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Все результаты должны подтверждаться независимым аналитическим тестированием образца ДНК. **КР**

Рекомендация 4.4.2:

- Для лиц с тяжёлой гемофилией А, у которых не обнаружены обычные вариации инверсии интрона 22 или интрона 1 F8, ВФГ рекомендует полный скрининг важных областей гена F8, включая 26 экзонов, границы сплайсинга, промотор и нетранслируемые области 5' и 3'.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Например, в зависимости от имеющихся ресурсов полный скрининг гена F8 может состоять из полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования по Сенгеру или секвенирования следующего поколения (ССП). Если ресурсы ограничены, перед секвенированием по Сенгеру лаборатории могут выбрать экономичный метод скрининга.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе аналитического метода лаборатории должны быть проинформированы о его чувствительности и специфичности и о времени, необходимом для создания отчета с интерпретацией полученных данных.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При анализе вариаций, обнаруженных методом секвенирования по Сенгеру, наличие вариации должно быть подтверждено как в направлении 5' (прямом), так и 3' (обратном), особенно у гетерозиготных носительниц.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Все результаты должны подтверждаться независимым аналитическим тестированием образца ДНК. **КР**

Рекомендация 4.4.3:

- Для лиц с гемофилией В ВФГ рекомендует полный скрининг важных областей гена *F9*, включая 8 экзонов, границы сплайсинга, промотор и нетранслируемые области 5' и 3'.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Например, в зависимости от наличия ресурсов, полный скрининг гена *F9* может включать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование по Сенгеру или секвенирование следующего поколения (ССП). Если ресурсы ограничены, перед секвенированием по Сенгеру лаборатории могут выбрать экономичный метод скрининга.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе аналитического метода лаборатории должны быть проинформированы о его чувствительности и специфичности и о времени, необходимом для создания отчета с интерпретацией полученных данных.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При анализе вариаций, обнаруженных при помощи секвенирования по Сенгеру, наличие вариации должно быть подтверждено в обоих направлениях: 5' (прямое) и 3' (обратное), особенно у гетерозиготных носителей.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Все результаты должны быть подтверждены путём независимого аналитического тестирования образца ДНК.

Рекомендация 4.4.4:

- Для лиц с гемофилией А или В, у которых анализ инверсий или полное секвенирование гена не обнаружили вариаций, ВФГ рекомендует провести исследование на крупные делеции или дупликации.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Анализ вариации числа копий (ВЧК) может проводиться с использованием различных валидированных методов в зависимости от имеющихся в лаборатории ресурсов. Исходя из практических ограничений метода, результаты должны по возможности предоставляться с оценкой вероятности ошибки.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Все результаты должны подтверждаться независимым аналитическим тестированием образца ДНК. **КР**

Рекомендация 4.4.5:

- При проведении пренатального тестирования ВФГ рекомендует проверять образец плода на контаминацию материнской кровью.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В зависимости от наличия технических навыков и ресурсов для тестирования на контаминацию материнской кровью могут быть использованы различные методы. Например, можно использовать множественные аутомомные маркёры коротких tandemных повторов (КТП).
- ПРИМЕЧАНИЕ: При выборе аналитического метода лаборатории должны быть проинформированы о его чувствительности и специфичности и о времени, необходимом для создания отчета с интерпретацией полученных данных. **КР**

4.5 | Классификация и описание вариаций

- «Рекомендации Американской коллегии медицинской генетики и геномики (АКМГ)» были разработаны с целью предоставления стандартизированной методологии и терминологии классификации генетических вариаций при менделевских нарушениях.⁷⁷ Применение «Рекомендаций» в лабораториях даёт медикам полезную информацию о степени вероятности влияния вариации на функцию гена.⁶
- Генетическая диагностика существенно зависит от наличия точных и стандартизированных описаний и предоставления информации о генетических вариациях. С этой целью Общество вариаций генома человека (ОВГЧ) ведёт номенклатурную систему вариаций последовательностей (<http://www.HGVs.org/varnomen>).⁷⁸ Предоставление соответствующей традиционной номенклатуры по *F8* или *F9* может помочь медикам проводить сравнение с предыдущими отчётами по пациентам или с клиническими генеалогическими отчётами.

Рекомендация 4.5.1:

- ВФГ рекомендует проводить классификацию вариаций в соответствии с «Рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (АКМГ)».
- ПРИМЕЧАНИЕ: ClinGen – ресурс, финансируемый Национальными институтами здравоохранения США и посвящённый созданию центрального источника для определения клинической релевантности генов и вариаций, сформировал международный экспертный комитет по применению «Рекомендаций АКМГ» к вариациям генов *F8* и *F9*, который в свою очередь призван создать больше рекомендаций непосредственно по гемофилии. **КР**

Рекомендация 4.5.2:

- ВФГ рекомендует описывать вариации, используя номенклатуру Общества вариаций генома человека (ОВГЧ). **КР**

4.6 | Отчёты с интерпретацией результатов

- Клинические лабораторные отчёты должны включать информацию, позволяющую корректную идентификацию пациента и образца, сообщать о вариации с использованием стандартизированной номенклатуры с референс-геномом, указывать ограничения анализа и содержать интерпретацию обнаруженных результатов в форме, удовлетворительной для назначившего исследование медика.^{6,79,80}

Рекомендация 4.6.1:

- ВФГ рекомендует, чтобы отчёт с интерпретацией результатов включал:

- Информацию о пациенте, в том числе ФИО, дату рождения, ФИО медика, назначившего анализ, дату забора образца, диагноз, исходный уровень активности фактора и клинико-генеалогическое исследование;
- Описание анализа(-ов), ссылки на литературу (если это применимо), ограничения тестирования и референтную геномную последовательность, использованную при анализе;
- Результаты, включая вариацию(и) ДНК в соответствии с номенклатурой Общества вариаций генома человека (ОВГЧ) и классификацией вариаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (АКМГ); а также
- Интерпретацию результатов теста в формате, приемлемом для назначившего исследование медика, при наличии показаний включающую рекомендацию по дальнейшему тестированию, разъяснение для пациентов и членов их семей результатов теста и значения генетического консультирования. **КР**

Рекомендация 4.6.2:

- Для всех отчётов с интерпретацией результатов всем лицам, проходящим генетическое тестирование на гемофилию, ВФГ рекомендует, чтобы назначивший исследование медик и делающий отчёт исследователь при необходимости были доступны для обсуждения потенциальных фенотипических последствий установленного генотипа. **КР**

4.7 | Стратегия действий в случаях, когда обуславливающая вариация не обнаружена

- Приблизительно у 0,6% пациентов с тяжёлой гемофилией А и у 2,9% пациентов со среднетяжёлой или лёгкой формой гемофилии А современные методы диагностики не выявляют генетической вариации в геномной ДНК *F8*, т.е., эти методы исследуют все кодирующие и регуляторные области *F8*, но не глубокие интронные последовательности.⁶⁷
- Приблизительно у 1,1% пациентов со среднетяжёлой или лёгкой формой гемофилии В нет генетической вариации в геномной ДНК *F9*, идентифицируемой современными методами диагностики, не включающими скрининг глубоких интронных последовательностей.⁶⁷
- Если у пациентов есть чёткий диагноз гемофилии А и не обнаружено патогенной вариации кодирующих последовательностей *F8*, то глубокие интронные вариации, вызывающие дефекты сплайсинга, можно обнаружить и анализировать путём секвенирования интронных областей или целевого массового параллельного секвенирования (МПС) всего *F8*; считается, что именно они вызывают большинство фенотипов таких пациентов.⁸¹⁻⁸⁶ Глубокие интронные вариации необходимо интерпретировать с осторожностью, и желательно проводить функциональный анализ этих вариаций для демонстрации их патогенности.
- Платформы ССП были разработаны для различных задач. В частности, платформа «My Life, Our Future» (<https://www.mylifeourfuture.org>) позволяет делать одновременный анализ всех малых вариаций и наиболее распространенных инверсий, вызывающих гемофилию А и *V²*; платформа «ThromboGenomics» (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>) позволяет анализировать 63 гена, ассоциирующихся с тромботическими, коагуляционными и тромбоцитарными нарушениями⁸⁷; а платформа «23-генная панель ССП по наследственным нарушениям коагуляции и кровотечениям» позволяет анализировать 23 гена, известных как ассоциирующиеся с наследственными заболеваниями крови.⁸⁸ Две последние платформы дополняют скрининг вариаций отдельным тестированием инверсий *F8*. Спектр анализируемых генов широк, поэтому две последние платформы особенно полезны для обнаружения скрытых причин кровоточивости у тех пациентов, которым не удалось поставить точный диагноз.
- Использование полногеномного секвенирования (ПГС) может быть рассмотрено при каких-либо ограничениях для обнаружения структурной вариации. Для генеалогического исследования может быть использован анализ групп сцепления между генными локусами.⁸⁹
- У некоторых лиц с атипичным фенотипом можно рассмотреть сложные геномные перестановки. Это пациенты, у которых подозревают крупные геномные делеции, включая *F8* или *F9* целиком или частично. Их следует направлять к генетику для оценки целесообразности проведения пангеномного исследования. Наличие синдрома «генных последовательностей» может быть проверено методом цитогенетического микроматричного анализа.⁹⁰⁻⁹³
- Для пациентов с подтверждённым диагнозом гемофилии А и отсутствием обнаруженных экзонных или интронных патогенных вариаций может быть показано определение специфических дисбалансов экспрессии микроРНК, выполняемое либо путём микроматричного анализа некодирующей РНК, либо путём РНК-секвенирования (транскриптома на основе МПС). Это может быть причиной подавления *F8* и экспрессии гемофилии А.⁹⁴⁻⁹⁶ Однако определение реальной роли микроРНК в патогенезе гемофилии А требует дальнейшего исследования.
- Зародышевый и соматический мозаицизм усложняют любую генетическую оценку при гемофилии.^{97,98}
- В некоторых случаях при тестировании на наличие семейной вариации у матери пациента с гемофилией вариация не поддаётся определению. В таких случаях необходимо рассмотреть возможность мозаицизма.
- У пробандов с гемофилией А с неопределённым путём наследования или у пробандов-женщин с низким уровнем фактора необходимо исследовать возможность нижеследующих возможных диагнозов:
 - болезнь фон Виллебранда типа 2N, если оценивался только низкий уровень FVIII:C при фенотипическом скрининге;

- комбинированный дефицит FV и FVIII, вызванный патогенными вариациями, задействующими гены *LMAN1* или *MCFD2*⁹⁹;
- другие типы болезни фон Виллебранда.¹⁰⁰
- См. главу 3: «Лабораторная диагностика и контроль».
- Будучи рецессивными заболеваниями, связанными с X-хромосомой, гемофилия А и В бывает у гемизиготных мужчин, тогда как у гетерозиготных женщин (носительниц) симптомы гемофилии обычно не проявляются. Однако у симптоматических носительниц есть много свидетельств того, что неслучайная и экстремально смещённая инактивация X-хромосомы играет главную роль в патогенезе гемофилии.^{11,101} Более того, экспрессия гемофилии у гетерозиготных женщин-носительниц вызывается той фазой инактивационного сдвига в X-хромосоме, что селективно подавляет нормальную аллель *F8*.¹²

Рекомендация 4.7.1:

- Для лиц с чётко подтверждённым диагнозом гемофилии, но без обнаруженных имеющимися диагностическими методами генетического тестирования вариаций *F8* или *F9* ВФГ рекомендует рассмотреть другие генетические причины (например, глубокие интронные вариации).
- ПРИМЕЧАНИЕ: Ожидается, что в недалёком будущем имеющиеся методы тестирования усовершенствуются и будут включать секвенирование следующего поколения (ССП) и полногеномное секвенирование (ПГС).
- ПРИМЕЧАНИЕ: Методы ССП и ПГС должны применяться лишь после того, как будет установлено, что метод может определить структурные вариации. **КР**

Рекомендация 4.7.2:

- Для родственниц лиц с гемофилией из «группы риска», у которых стандартные методы генетической диагностики не выявили семейных вариаций, особенно для женщин с одним ребёнком с гемофилией, ВФГ рекомендует рассмотреть и обсудить при генетическом консультировании вероятность мозаицизма. **КР**

Рекомендация 4.7.3:

- Для лиц с гемофилией А, у которых путь наследования не ясен, и у которых современные методы диагностики не обнаружили инверсии или вариации, ВФГ рекомендует исследовать возможность других потенциальных диагнозов, включая болезнь фон Виллебранда (БВ) типа 2N, комбинированный дефицит FV и FVIII или другие типы БВ. **КР**

Рекомендация 4.7.4:

- Для симптоматических женщин с фенотипически низким уровнем фактора коагуляции FVIII или FIX, у которых обнаружена только одна патогенная вариация, ВФГ рекомендует проведение исследовательских тестов на

паттерн инактивации X-хромосомы, если это выполнимо в местных условиях. **КР**

4.8 | Обеспечение качества

- Обеспечение качества (ОК), как описано в главе 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Обеспечение качества» - это обобщающий термин, используемый для описания всех мер, предпринимаемых для обеспечения надежности лабораторных тестов и отчётов о них. В генетическом тестировании это включает все этапы процесса диагностики от получения нуклеиновой кислоты и генетического анализа до описания и классификации обнаруженной(ых) вариации(й), а также создание разъясняющего отчёта для врача, сделавшего назначение.
- Внутренний контроль качества (ВКК) необходимо осуществлять регулярно для обеспечения валидности любой(ых) обнаруженной(ых) вариации(й).
- Генетическим лабораториям настоятельно рекомендуется участвовать в Системах внешней оценки качества (СВОК), чтобы убедиться, что качество определения, классификации и интерпретации их результатов соответствует таковым, получаемым в других лабораториях. Это может быть официальная СВОК или неофициальный обмен образцами между лабораториями. Официальная СВОК в области геномики предоставляется, например, организацией «Оценка качества в геномике» (Genomics Quality Assessment (GenQA)), а в области генетической оценки гемофилии – Британской национальной службой внешней оценки качества по коагуляции крови (U.K. National External Quality Assessment Service (UK NEQAS)).
- Лаборатории генетической диагностики должны проходить периодическую аккредитацию в уполномоченных организациях, если таковая предоставляется. Аккредитация означает оценку лаборатории по признанным международным стандартам в целях обеспечения высокого качества услуг по генетической диагностике.
- Образование Сетей генетических лабораторий, проводящих генетическую оценку гемофилии как внутри стран, так и в регионах мира, создаёт возможность делиться опытом и наилучшими практиками.

Рекомендация 4.8.1:

- ВФГ рекомендует, чтобы генетические диагностические лаборатории проходили периодическую аккредитацию в утверждённой организации, при наличии таковой. **КР**

Рекомендация 4.8.2:

- ВФГ рекомендует лабораториям регулярное проведение внутреннего контроля качества (ВКК) генетических анализов с регистрацией результатов. **КР**

Рекомендация 4.8.3:

- ВФГ рекомендует, чтобы лаборатории участвовали в Системах внешней оценки качества (СВОК) по выполняемым у них генетическим анализам.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Участие в СВОК обеспечивает точность и надежность анализов. Это можно сделать как путём участия в официальной СВОК, так и через неофициальный обмен образцами между лабораториями. **КР**

БИБЛИОГРАФИЯ

- Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243-e244.
- Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
- Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.
- Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a7bdc1516b704131050cc0d0d5e5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
- Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf. Accessed February 8, 2020.
- Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
- Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed April 28, 2020.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
- Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
- James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
- Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
- Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
- Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
- D'Aversa E, Breviglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
- Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
- Belvini D, Salviato R, Acquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.
- Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
- Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
- Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
- Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
- Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
- Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
- Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
- Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
- Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
- Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.
- Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;71:45-52.
- Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375-382.
- Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
- Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):125-127.
- Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21(2):210-218.
- Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):464-470.
- Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809-1815.
- Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-241.
- Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia

- A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet.* 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet.* 1994;3(7):1035-1039.
 38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet.* 1995;4(7):1217-1224.
 39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):6-9.
 40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood.* 1995;86(6):2206-2212.
 41. Albanez S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia.* 2011;17(5):e913-e918.
 42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci.* 2018;9(2):274-283.
 43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol.* 2018;41(4):750-757.
 44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia.* 2010;16(5):791-800.
 45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1141-1143.
 46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 5):79-83.
 47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood.* 1994;84(7):2197-2201.
 48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood.* 1998;92(4):1458-1459.
 49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):591-598.
 50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):830-836.
 51. Abelayro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):678-681.
 52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2016;458:78-83.
 53. Hudcovova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood.* 2017;130(3):340-347.
 54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta.* 2014;130:328-335.
 55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(3):255-259.
 56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood.* 2002;99(1):168-174.
 57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):23-31.
 58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):317-331.
 59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol.* 2014;89(4):375-379.
 60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia.* 2016;22(5):e427-e434.
 61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE.* 2019;14(4):e0216179.
 62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus.* 2019;17(1):72-82.
 63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat.* 2004;24(5):440.
 64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1951-1954.
 65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem.* 2004;50(7):1269-1270.
 66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(2):e124-e132.
 67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia.* 2018;24(Suppl 6):87-94.
 68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost.* 2013;11(6):1103-1110.
 69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):459-465.
 70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence break-points in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia.* 2007;13(5):682-684.
 71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):661-664.
 72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv.* 2017;1(13):824-834.
 73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/ PGS cases. *Sci Rep.* 2019;9(1):7452.
 74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B. Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
 75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn.* 2007;9(3):394-400.

76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2011;13(1):7-11.
77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(2):160-170.
80. Rehml HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet.* 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol.* 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):8229-8235.
90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia.* 2017;23(4):e316-e323.
92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):43-47.
93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):711-719.
94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132433.
95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia.* 2016;22(4):e327-e329.
96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion.* 2020;60:401-413.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):75-87.
98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(6):1181-1186.
99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1201-1208.
100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1036-1042.
101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1400-1403.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

5 Гемостатические препараты

Steven W. Pipe¹ (Стивен В. Пайп) | Manuel Carcao² (Мануэль Каркао) | Kim Chew³ (Ким Чу) | Radoslaw Kaczmarek⁴ (Радослав Казмарек) | Steve Kitchen⁵ (Стив Китчен) | Johnny Mahlangu⁶ (Джонни Махлангу) | Margareth C. Ozelo⁷ (Маргарет К. Озело) | Ekawat Suwataroj⁸ (Экават Сувантарой) | Jerzy Windyga⁹ (Джерзи Виндига) | Glenn F. Pierce¹⁰ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹¹ (Алок Шривастава)

¹ Кафедры педиатрии и патологии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, штат Мичиган, США

² Кафедра педиатрии, Университет Торонто, отделение гематологии/онкологии, детская больница «Sick Children», Торонто, Онтарио, Канада

³ Куала-Лумпур, Малайзия

⁴ Факультет педиатрии, Медицинский институт университета Индианы, Индианаполис, штат Индиана, США

⁵ Отделение коагулологии, Шеффилдский центр гемофилии и тромбоза, Шеффилдские клинические больницы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания

⁶ Факультет молекулярной медицины и гематологии, Витватерсрандский университет, Национальная медицинская лабораторная служба, Йоханнесбург, ЮАР

⁷ INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP (Центр гематологии и гемотерапии), Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия

⁸ Бангкок, Таиланд

⁹ Отделение гемостатических нарушений и терапии, Лаборатория гемостаза и метаболических нарушений, Институт гематологии и трансфузиологии, Варшава, Польша

¹⁰ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

5.1 | Введение

- Для лечения гемофилии имеются различные виды гемостатических средств и гемостатических препаратов. Широкий выбор классов и типов препаратов по всему миру отражает развитие препаратов для лечения гемофилии и различия в ресурсах и возможностях систем здравоохранения различных стран.
- Концентраты фактора свёртывания (КФС) являются терапией выбора для лиц с гемофилией, так как они весьма безопасны и эффективны для лечения и предотвращения кровотечений. Есть два основных типа КФС: вирус-инактивированные плазматические препараты, получаемые из плазмы доноров человеческой крови; и рекомбинантные препараты, производимые с использованием генно-инженерных клеток и рекомбинантной технологии.
- Недавно началась разработка препаратов нефакторной заместительной терапии типа эмицизумаба. По мере появления таких препаратов в клинической практике становится возможным альтернативный метод лечения.
- Однако во многих регионах мира доступность КФС и эмицизумаба ограничена; в некоторых странах медицинские работники часто используют для лечения гемофилии препараты крови местного производства, такие как криопреципитат и свежезамороженная плазма (СЗП). Однако эти препараты крови менее эффективны, чем КФС, и могут содержать вирусные и бактериальные патогены.^{1,2} По этой причине для лечения гемофилии предпочтительно по возможности использовать вирус-инактивированные

плазматические или рекомбинантные КФС, это лучше, чем криопреципитат и СЗП.

- Хотя уровень безопасности таких препаратов крови повысился, ВФГ считает, что препараты выбора для лечения гемофилии – это КФС промышленного производства, при изготовлении которых выполняются требования надлежащей производственной практики (НПП).²
- В обширном «Руководстве ВФГ по оценке концентратов фактора свёртывания» описаны основные аспекты, влияющие на качество, безопасность, эффективность, лицензирование и регулирование препаратов фактора, а также важные принципы выбора подходящих препаратов для лечения гемофилии.²
- ВФГ также публикует и регулярно обновляет свой «Онлайн-регистр концентратов факторов свёртывания крови», в котором перечисляются все существующие в настоящее время препараты и данные по их производству.³

Рекомендация 5.1.1:

- Для лечения пациентов с гемофилией ВФГ не отдаёт предпочтения рекомбинантным препаратам по сравнению с концентратами, производимыми из плазмы.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Выбор между этими классами препаратов нужно делать в соответствии с местными критериями, включающими доступность, стоимость и предпочтения пациентов. КР

5.2 | Выбор препарата

- При выборе препарата его необходимо оценивать по основным требованиям, включая безопасность и качество, чистоту, вирусную инактивацию и эффективность.²

Безопасность и качество

- Современные плазматические КФС, производимые в соответствии со стандартами НПП, имеют чрезвычайно высокие показатели безопасности в отношении вирусов с липидной оболочкой, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус гепатита С (ВГС).
- Безопасность препарата является результатом комплексных мер и усовершенствований в нескольких областях, включая:
 - выбор доноров (исключение доноров из групп риска);
 - скрининг донорского материала, включая анализ нуклеиновых кислот (АНК);
 - ряд технологических операций по инактивации и удалению вирусов, а именно обработка методом «растворитель/детергент» и термообработка, а также наночистота для удаления некоторых безоболочечных вирусов и прионов;
 - пострегистрационное наблюдение.²
- В этой области продолжает появляться новая информация, поэтому лицам, принимающим решения, необходимо всегда быть в курсе современных научных рекомендаций касательно выбора КФС для лиц с гемофилией.
- При выборе КФС, вырабатываемых из плазмы, необходимо учитывать качество как плазмы, так и процесса производства. ВФГ подчеркивает важность проведения оценки официальными организациями, ответственными за охрану и укрепление здоровья населения (т.е. национальными регуляторными органами, учреждениями или министерствами здравоохранения), это необходимо для обеспечения качества, безопасности и эффективности препаратов для лечения гемофилии, получаемых из плазмы.²
- Два вопроса требуют особого внимания:
 - чистота препарата;
 - инактивация/элиминация вирусов.

Чистота

- Чистота КФС определяется процентным содержанием целевого компонента (т.е. фактора VIII [FVIII] или фактора IX [FIX]) по отношению к другим составляющим препарата.
- Общеизвестной классификации препаратов на основании их чистоты не существует, и имеющиеся на рынке КФС сильно отличаются друг от друга по своей чистоте. Их «специфическая активность» может выражаться в международных единицах (МЕ) на миллиграмм (мг) и, например, для FVIII может варьироваться от 10 до >100 МЕ/мг.⁴
- Некоторые препараты, обладая высокой или очень высокой чистотой на одной стадии изготовления, затем стабилизируются альбумином, который снижает их окончательную чистоту.
- В редких случаях КФС с низкой чистотой могут привести к аллергическим реакциям.^{5,6} Пациентам, неоднократно испытывавшим эти реакции при использовании определённого препарата, может помочь введение антигистаминного средства непосредственно перед инфузией концентрата или переход на КФС с более высокой чистотой.
- Концентраты фактора FVIII, производимые из плазмы, могут содержать различное количество фактора Виллебранда

- (ФВ). Поэтому, если такой концентрат используется для лечения болезни Виллебранда (БВ), а не гемофилии А, важно установить содержание в препарате фактора Виллебранда (чаще всего оно измеряется путём анализа активности ФВ).⁷
- Для лечения дефицита фактора FIX препарат, содержащий только фактор FIX, подходит лучше, чем концентраты протромбинового комплекса (КПК). В КПК также содержатся другие факторы свёртывания, такие как фактор II, VII и X, некоторые из которых способны активироваться в процессе изготовления и могут вызвать у пациента предрасположенность к тромбоэмболии.
- Современные КПК считаются более безопасными, чем выпускавшиеся ранее, это было достигнуто за счёт включения в состав ингибиторов коагуляции, таких как гепарин, антитромбин и протеины С, S и Z.^{8,9} Несмотря на это, при интенсивном лечении (например, в периоперационном периоде) протромботические факторы свёртывания могут накапливаться в плазме и повышать риск тромбоэмболических осложнений.
- Вирусная безопасность КФС не зависит от их чистоты, при условии, что были предприняты адекватные меры по элиминации вирусов.

Инактивация / элиминация вирусов

- Основой безопасности КФС, получаемых из плазмы, является технологическая инактивация вирусов.¹⁰
- Обычно процесс производства КФС включает два взаимодополняющих или ортогонально специфичных этапа снижения содержания вирусов. Эти меры должны соответствовать правилам, установленным официальными регуляторными органами.
- Обработка методом «растворитель/детергент» высокоэффективна против вирусов с липидной оболочкой, таких как вирус гепатита В (ВГВ), ВГС и ВИЧ, но не деактивирует вирусы без липидной оболочки, такие как вирус гепатита А (ВГА) и человеческий парвовирус В19.
- Термообработка обычно эффективна против широкого круга вирусов с липидной оболочкой или без неё, включая ВГА и человеческий парвовирус В19. Однако степень инактивации зависит от температуры и времени обработки, а также от типа среды, в которой происходит нагрев (сухой или влажной).
- Так как в настоящее время элиминация безоболочечных вирусов более сложна при производстве, чем удаление оболочечных вирусов,¹¹ любой процесс инактивации/сокращения количества вирусов в идеале должен инактивировать вирусы как с липидной оболочкой, так и без липидной оболочки.
- Инактивация прионов в плазматических КФС невозможна, так как необходимые процедуры денатурируют факторы коагуляции; также не существует надёжного теста для скрининга вариантной болезни Крейтцфельда-Якоба (вБКЯ). В настоящее время риск заражения через плазматические препараты обусловленными прионами заболеваниями нивелируется исключением доноров из групп риска, лейкоредукцией донорских материалов и этапами фракционирования

плазмы при производстве, включая преципитацию, хроматографию и фильтрацию.¹⁰

Рекомендация 5.2.1:

- Для лиц с гемофилией ВФГ рекомендует использование препаратов, которые были одобрены официальными регулирующими организациями, ответственными за охрану и укрепление здоровья населения, учитывая при этом качество плазмы (т.е. чистоту препарата) и процесс производства (т.е. инактивацию/элиминацию вирусов).
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Препараты из плазмы, создаваемые с двумя этапами вирусной редукции, не обязательно лучше тех, что делаются с одним специфическим этапом вирусной инактивации. Если используется только один этап, предпочтительно, чтобы в его ходе инактивировались вирусы как с липидными оболочками, так и без них. В недавно лицензированных препаратах задействуют два ортогональных этапа инактивации/элиминации вирусов.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Современные концентраты протромбинового комплекса считаются более безопасными, чем ранее выпускавшиеся препараты, это достигнуто благодаря включению в их состав ингибиторов коагуляции, таких как гепарин, антитромбин и протеины C, S и Z. **КР**

Эффективность

- Активность препарата (биологическая активность с точки зрения концентрации или количества лекарственного средства, необходимого для достижения определённого воздействия) и эффективность (способность лекарственного средства оказывать на пациентов желаемое терапевтическое воздействие) также являются важными свойствами для рассмотрения при выборе препарата.²
- Доказано, что плазматические и традиционные рекомбинантные FVIII и FIX со стандартным периодом полувыведения (СПП) имеют одинаково высокую клиническую эффективность.²
- Рекомбинантные КФС с удлинённым периодом полувыведения (УПП) были созданы, чтобы обеспечить более продолжительный терапевтический эффект, чем КФС СПП. (См. ниже “Препараты с удлинённым периодом полувыведения”.)

5.3 | Концентраты фактора свёртывания (КФС)

- Основной вид лечения при тяжёлой гемофилии - это заместительная терапия с помощью плазматических или рекомбинантных КФС. Эти препараты обеспечивают надлежаще высокие дозы фактора свёртывания для лечения и профилактики кровотечений.
- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии», главу 6 «Профилактика при гемофилии», главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».

КФС FVIII

- Все плазматические и рекомбинантные препараты FVIII, имеющиеся на рынке в настоящее время, перечислены в «Онлайн-регистре концентратов фактора свёртывания».³ Подробная информация по препаратам приводится в листах-вкладышах к упаковкам.

Дозировка/применение

- КФС FVIII поставляются в флаконах с заявленной на этикетке активностью препарата, выраженной в МЕ, и варьирующей приблизительно 250-3000 МЕ на флакон.
- При отсутствии ингибиторов каждая введённая внутривенно МЕ плазменного или рекомбинантного FVIII СПП на килограмм массы тела поднимает уровень FVIII в плазме примерно на 2 МЕ/дл.¹² Это повышение (также называемое восстановлением) зависит от нескольких индивидуальных факторов; самый важный из них – это индекс массы тела (ИМТ). Оно выше у пациентов с высоким ИМТ и ниже у пациентов с низким ИМТ.¹³
- Период полувыведения FVIII СПП у взрослых составляет примерно 12 часов; у детей младшего возраста период полувыведения короче, но с возрастом он увеличивается.
- Для расчёта дозировки необходимо умножить вес пациента в килограммах на желаемый уровень FVIII в МЕ/дл, а полученный результат затем умножить на 0,5.
 - Пример: 50 кг × 40 (желаемый уровень в МЕ/дл) × 0,5 = 1000 МЕ FVIII.
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и таблицу 7-2 с практическими рекомендациями по применению КФС при различных типах геморрагии.
- КФС FVIII необходимо вводить медленно в течение нескольких минут, как указано в листке-вкладыше к упаковке препарата.¹⁴ Пиковый уровень активности фактора у пациента следует измерять через 15-30 минут после инфузии, чтобы проверить ожидаемый от введённой дозы уровень активности FVIII.¹²
- Пациенты, которым делают хирургические операции, или пациенты с тяжёлыми кровотечениями, нуждающиеся в частых инфузиях, также нуждаются в лабораторном мониторинге уровня FVIII, включая измерение минимального остаточного уровня активности FVIII, чтобы облегчить расчёт последующих доз. (См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Анализ фактора» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и иные инвазивные процедуры».)
- В идеале величина последующих доз должна основываться на времени полувыведения FVIII и на повышении уровня фактора у конкретного пациента при использовании конкретного препарата. Однако индивидуальный период полувыведения у пациентов невозможно спрогнозировать только на основании таких характеристик пациента, как возраст и вес тела; такое определение обычно делается эмпирически.
- «Рекомендации по исследованию фармакокинетики (РК) новых КФС FVIII» включает использование 10-11 образцов крови, которые забираются в течение 32-48 часов

(дополнительные заборы в течение периода до 96 часов или более для FVIII УПП). Однако для индивидуализации дозировки в обычной практике приемлемые ФК параметры могут быть спрогнозированы по популяционным моделям ФК, поддерживающим байесовское оценивание индивидуальной ФК на основании ограниченного количества образцов.¹⁵

- См. главу 6 «Профилактика при гемофилии» и главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации».

Рекомендация 5.3.1:

- Для лиц с гемофилией, получающих концентраты FVIII, которым показана оптимизация профилактики, ВФГ рекомендует индивидуализированный фармакокинетический мониторинг.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для подтверждения рассчитанной дозы пиковый уровень активности фактора нужно измерять через 15-30 минут после инфузии. Период полувыведения из плазмы можно определять путём полного ФК-анализа (10-11 образцов, забираемых на протяжении 32-96 часов) или путём забора ограниченного количества образцов в сочетании с оценочным прогнозированием на основании популяционной ФК. **КР**
- Непрерывная инфузия КФС позволяет избежать пиковых и минимальных остаточных уровней и может быть предпочтительна и более удобна в некоторых клинических ситуациях (например, при крупных хирургических вмешательствах или тяжёлых кровотечениях у пациентов с низкореагирующим ингибитором). Однако для этого требуется применение специального устройства для инфузий и знание о стабильности конкретного КФС внутри устройства после разведения.¹⁶
- Непрерывная инфузия может позволить снизить клиренс фактора, его дозировку и общее количество используемых концентратов фактора.¹⁷ Потенциально она может быть более экономичной для пациентов с тяжёлой гемофилией, это зависит от доз, используемых при непрерывной инфузии или прерывистых болюсных инфузиях.¹⁸ Однако для пациентов с лёгкой формой гемофилии к непрерывной инфузии нужно относиться с осторожностью, так как это ассоциируется с повышенным риском развития ингибиторов,^{19,20} хотя вклад непрерывной инфузии в появление ингибиторов может искажаться из-за присутствия при лёгкой гемофилии А патогенных вариаций высокой степени риска.
- Дозы для непрерывной инфузии необходимо уточнять на основе частых анализов фактора (обычно ежедневных) и расчёта выведения, учитывая, что выведение фактора может ускориться сразу после хирургических вмешательств или при тяжёлых кровотечениях (например, при потере крови >500 мл); в таких случаях для поддержания эффективного уровня могут потребоваться дополнительные болюсы КФС. Некоторые КФС демонстрируют стабильность в течение периода до 12 часов после приготовления раствора; следовательно, возможна непрерывная инфузия в течение нескольких часов.²¹

Рекомендация 5.3.2:

- Для пациентов с гемофилией, принимающих концентраты FVIII и нуждающихся в устойчивой коррекции гемостаза на протяжении длительного периода времени (например, периоперативное ведение пациента или в случае тяжёлого кровотечения у пациента с низкореагирующим ингибитором) ВФГ рекомендует рассмотреть возможность использования непрерывной инфузии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Метод непрерывной инфузии может приводить к снижению общего количества используемых концентратов фактора свёртывания и быть более экономичным для пациентов с тяжёлой гемофилией. Степень экономичности, однако, может зависеть от доз, используемых для непрерывной и прерывистой болюсной инфузии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Непрерывная инфузия требует использования специально предназначенных для этого устройств и знаний о стабильности действия конкретного концентрата свёртывания крови внутри устройства для инфузий после разведения. Кроме того, пациенты нуждаются в частой проверке исправности устройства для инфузий. **КР**

КФС FIX

- Все плазматические и рекомбинантные препараты FIX, доступные на рынке в настоящее время, перечислены ВФГ в «Онлайн-регистре концентратов фактора свёртывания».³ Детальная информация по препаратам изложена в листках-вкладышах к упаковкам.
- КФС FIX подразделяются на два класса:
 - Чистые КФС FIX, которые могут быть как плазматическими, так и рекомбинантными (ниже см. информацию о КФС FIX УПП);
 - КФС FIX, также содержащие факторы II, VII, IX и X, известные как концентраты протромбинового комплекса (КПК); в настоящее время они используются редко.
- Всегда, когда это возможно, предпочтительно лечить гемофилию В^{8,9} чистыми концентратами FIX, так как они представляют меньший по сравнению с КПК риск возникновения тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, особенно в нижеперечисленных случаях:
 - хирургическое вмешательство;
 - заболевание печени;
 - интенсивное введение, т.е. длительная терапия высокими дозами;
 - тромбоз в анамнезе или известная склонность к тромботическим явлениям;
 - параллельное использование лекарств с тромботическим потенциалом, включая антифибринолитики.
- См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и иные инвазивные процедуры».

Рекомендация 5.3.3:

- Для лечения дефицита FIX у пациентов с гемофилией В ВФГ рекомендует использовать препараты, содержащие только FIX, отдавая им предпочтение перед концентратами

протромбинового комплекса (КПК), которые содержат также и другие факторы свёртывания, а именно факторы II, VII и X, некоторые из них могут активироваться при производстве и вызвать у пациента предрасположенность к тромбозам.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** По сравнению с тем, что наблюдалось при применении больших доз КПК старого поколения, у чистых препаратов FIX снижен риск возникновения тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Современные КПК считаются более безопасными, чем выпускавшиеся ранее. Это достигнуто путём включения в их состав ингибиторов коагуляции, таких как гепарин, антитромбин и протеины C, S и Z. Однако в случаях интенсивной терапии (например, периоперационный период) протромботические факторы свёртывания могут накапливаться в плазме и повышать риск тромботических осложнений. Если для нормализации уровней FIX КПК применяются в высоких дозах, необходимо рассмотреть возможность профилактики тромбоза. **КР**

Рекомендация 5.3.4:

- Для пациентов с гемофилией В, нуждающихся в длительной высокодозной терапии, рекомендуется использование чистых концентратов FIX, а не концентратов протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.3.5:

- Для пациентов с гемофилией В при операции рекомендуется использование чистых концентратов FIX, а не концентратов протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.3.6:

- Для пациентов с гемофилией В, имеющих заболевания печени, использование чистых концентратов FIX предпочтительнее концентратов протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.3.7:

- Для пациентов с гемофилией В с тромбозом в анамнезе или известной склонностью к тромботическим явлениям использование чистых концентратов FIX предпочтительнее концентратов протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.3.8:

- Для пациентов с гемофилией В, параллельно принимающих лекарства, известные своим тромбогенным потенциалом, включая антифибринолитики, использование чистых концентратов FIX предпочтительнее концентратов протромбинового комплекса. **КР**

Дозировка/применение

- КФС FIX поставляются во флаконах с маркировкой, на которой указана активность препарата с диапазоном примерно 250-4000 МЕ на флакон.
- При отсутствии ингибиторов каждая МЕ плазменного или рекомбинантного FIX СПП на килограмм массы тела, введённая внутривенно, поднимает уровень FIX в плазме примерно на 1 МЕ/дл.¹²
- Период полувыведения FIX СПП составляет примерно 18-24 часа. «Рекомендации по ФК-исследованию КФС FIX» включает как минимум 8 анализов крови, забираемых в течение 72 часов (дополнительные заборы крови в течение периода до 2 недель - для FIX УПП). Однако в повседневной практике для индивидуализации дозы приемлемые ФК параметры могут быть спрогнозированы по популяционным моделям ФК, поддерживающим байесовское оценивание индивидуальной ФК на основании ограниченного количества образцов.¹⁵

Рекомендация 5.3.9:

- Для принимающих концентраты FIX пациентов с гемофилией В, которым показана оптимизация профилактики, ВФГ рекомендует фармакокинетический мониторинг.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Для проверки рассчитанной дозы пиковый уровень активности фактора нужно измерять через 15-30 минут после инфузии. Период полувыведения из плазмы можно определить как путём полного анализа ФК (10-11 заборов крови за период продолжительностью в 1-2 недели), так и на ограниченном количестве собранных образцов в сочетании с оценками на основании популяционной ФК. **КР**
- Немодифицированные рекомбинантные КФС FIX (rFIX) имеют более низкий коэффициент восстановления, чем плазматические КФС FIX, а именно: каждая введённая единица FIX на килограмм массы тела поднимет активность FIX на примерно 0,8 МЕ/дл у взрослых и на 0,7 МЕ/дл у детей младше 15 лет.²²
- Для расчёта дозировки необходимо умножить вес пациента в килограммах на желаемый уровень FIX в МЕ/дл.
 - Пример: масса тела 50 кг × 40 (желаемый уровень в МЕ/дл) = 2000 МЕ плазменного FIX.
 - Для rFIX доза подсчитывается как 2000 МЕ ÷ 0,8 (или 2000 МЕ × 1,25) = 2500 МЕ для взрослых, и 2000 МЕ ÷ 0,7 (или 2000 МЕ × 1,43) = 2860 МЕ для детей.
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и Таблицу 7-2 с практическими рекомендациями по применению КФС при различных типах геморрагии.
- КФС FIX необходимо вводить медленно, в течение нескольких минут, как указано на листке-вкладыше к препарату.¹⁴ Для проверки ожидаемой активности введённой дозы FIX нужно замерять у пациента пиковый уровень FIX примерно через 15-30 минут после инфузии.¹²
- Для пациентов, проходящих хирургическое лечение или испытывающих тяжёлые кровотечения, и требующих

частых инфузий, необходимо лабораторное наблюдение уровней FIX, включая измерение минимального остаточного уровня активности FIX для расчёта последующих доз. (См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Анализ фактора», и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и иные инвазивные процедуры».)

- Очищенные КФС FIX также могут вводиться методом непрерывной инфузии (как и КФС FVIII).
- При инфузиях как рекомбинантного, так и плазменного КФС FIX могут возникать аллергические реакции (примерно в 2%-4% случаев). Они часто ассоциируются с ингибиторами к FIX.

Препараты с удлинённым периодом полувыведения

Причины разработки КФС с удлинённым периодом полувыведения (УПП)

- Необходимость делать частые инфузии при использовании КФС СПП усиливает бремя терапии и часто приводит к низкой приверженности режиму профилактики.²³ При профилактике с помощью КФС СПП годовая частота кровотечений (ГЧК) не всегда нулевая, и поражения суставов всё же могут появиться у молодых взрослых пациентов.^{24,25} Препараты УПП были разработаны, чтобы снизить бремя профилактической терапии и удерживать более высокие минимальные остаточные уровни активности фактора для лучшего предотвращения кровотечений.

Механизмы удлинения периода полувыведения

- Успешными методами удлинения периода полувыведения препаратов для лечения гемофилии являются технологии слияния и ПЕГиляция.²⁶
- Технологии слияния предотвращают внутриклеточные пути деградации эндоцитозированных белков через взаимодействие с неонатальным Fc-рецептором.
- ПЕГиляция снижает взаимодействие с рецепторами клиренса.
- Все препараты с УПП, доступные на рынке в настоящее время, перечислены в созданном ВФГ «Онлайн-регистре концентратов фактора свёртывания».³ Подробная информация по препаратам содержится в листовках-вкладышах к упаковкам.
- Информация о различных видах рекомбинантных и модифицированных форм FVIII и FIX обобщена в главе 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – Таблицы 3-2 и 3-3.
- Рекомендации ВФГ по препаратам УПП были структурированы соответствующим образом:
 - Обращалось внимание на отсутствие «проблем с клинической безопасностью», а не на доклинические наблюдения за испытаниями на животных с неясными выводами.
 - ВФГ признаёт, что оценка клинических и доклинических наблюдений препаратов УПП привела к расхождению между регуляторами в одобрении некоторых ПЕГилованных препаратов, что повлияло на их лицензирование в некоторых странах в качестве

препаратов для профилактики и педиатрического применения.

- Что касается аллергических реакций, то они, хотя и редко, наблюдаются при инфузии любых лечебных препаратов, и также наблюдались при применении слитых белков.²⁷
- Что касается анти-ПЕГ антител, то нет опубликованных доказательств того, что они влияют на клиническую безопасность для пациентов с гемофилией.²⁸

Рекомендация 5.3.10:

- Для пациентов с гемофилией А или В нет свидетельств по проблемам с клинической безопасностью для лиц с гемофилией, которые побудили бы рекомендовать предпочтение какого-либо одного из препаратов с различными механизмами действия (например, ПЕГиляция, слияние с Fc-фрагментом, слияние с альбумином), используемыми для удлинения периода полувыведения концентратов фактора свёртывания. **КР**

Фармакокинетические свойства препаратов УПП

- Для препаратов FVIII УПП удлинение периода полувыведения ограничивалось увеличением в 1,4 – 1,6 раза (это примерно 19 часов) по сравнению с препаратами FVIII СПП. Препараты FIX УПП имеют гораздо больший период полувыведения, от 3 до более 5 раз дольше, чем у препаратов FIX СПП.
- Пролонгированное полувыведение препаратов УПП означает, что дозу FVIII можно вводить в большинстве случаев дважды в неделю или каждые 3 дня, а FIX – один раз в 7-14 дней.
- Клиренс препаратов УПП у подростков и взрослых практически одинаков, то же наблюдалось и касательно препаратов СПП, а у детей период полувыведения короче.²⁹
- Препараты FIX УПП не приводят к более низкому восстановлению уровня фактора, что наблюдалось со стандартными препаратами rFIX. Некоторые препараты FIX УПП демонстрируют гораздо более высокое восстановление, предположительно за счет экстраваскулярного распределения меньшей пропорции FIX УПП.^{30,31} Соответственно, клиническая оценка эффективности должна дополнять оценку ФК измерений в плазме.
- Модификация этих молекул привела к возникновению вариаций при измерении их активности в обычных анализах коагуляции. Таким образом, медикам следует действовать в соответствии с рекомендациями касательно оптимальных анализов для лабораторного контроля, содержащимися в документах регистрации препарата регуляторными органами (См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Анализ фактора».)

Безопасность и эффективность препаратов УПП

- Все зарегистрированные препараты УПП имеют доказанную эффективность по предотвращению и лечению

кровотечений у детей, подростков и взрослых. Более 90% кровотечений было успешно пролечено с помощью однократного введения, а эффективность профилактики кровотечений у всех препаратов УПП обеспечивает уровень ГЧК <4-5. Гемостатическая эффективность была продемонстрирована при проведении различных малых и крупных хирургических вмешательств.³²

- Среди ранее леченных детей, подростков и взрослых, получающих препараты FVIII/FIX УПП, не наблюдалось повышения риска появления нового ингибитора; все клинические исследования ранее леченных пациентов (РЛП) показали либо отсутствие развития ингибиторов, либо очень низкие уровни их возникновения, которые оставались в рамках регуляторных требований по безопасности.
- Ранее нелеченные пациенты (РНП) принимали препараты УПП как в рамках клинических исследований РНП, так и вне исследований. Хотя в таких условиях и были сообщения о возникновении ингибиторов, не было обнаружено существенной разницы в уровнях развития ингибиторов при использовании препаратов УПП по сравнению с препаратами СПП. Однако по РНП в этой области пока ещё не опубликовано полных данных о законченном клиническом исследовании.

Подходы к схеме применения препаратов УПП

- Хотя КФС УПП удлиняют время достижения пациентами минимальных остаточных уровней, требуемых для предотвращения спонтанных кровотечений, этот показатель существенно различается у разных пациентов в зависимости от возраста, массы тела, группы крови, уровня ФВ, фенотипа кровотечений, уровня физической активности, состояния суставов и приверженности лечению. В связи с этим нет консенсуса о стандартизированной частоте введения КФС УПП и лечении пациентов, получающих препараты УПП.^{23,33}
- Каждый из нижеследующих подходов доказал свою эффективность в клинических исследованиях КФС УПП:
 - Фиксированная планомерная профилактика (фиксированная доза и интервал, например, раз в неделю для FIX, два раза в неделю для FVIII);
 - Индивидуализированная по ФК профилактика (доза подбирается индивидуально для достижения минимального остаточного уровня, вводится через фиксированные интервалы времени);
 - Профилактика, индивидуализированная по фенотипу (варьирующиеся дозы и интервалы подбираются индивидуально в зависимости от частоты кровотечений и физической активности пациента);
 - Профилактика, индивидуально подобранная по дозе/кратности введения (доза и/или кратность введения подбирается индивидуально в зависимости от целевого минимального остаточного уровня и интервала, например, более высокая доза и более длительный интервал).
- При переводе заместительной терапии с фактора СПП на фактор УПП кратность введения доз обычно снижается с 3

до 2 раз в неделю для FVIII и с двух раз в неделю до одного раза каждые 7-10 дней для FIX.

- Дозировка, основанная на ФК, позволяет проводить более индивидуализированную профилактику. Разрабатываются методы популяционной фармакокинетики, способствующие внедрению индивидуализированной профилактики в клиническую практику. После составления индивидуального ФК-профиля пациента может быть определена доза и кратность введения препарата, требуемая для достижения желаемого минимального остаточного уровня активности фактора. Целевой минимальный остаточный уровень активности фактора необходимо индивидуализировать в соответствии с потребностями конкретного пациента с учётом параметров и гибкости существующей системы здравоохранения.
- См. главу 6 «Профилактика при гемофилии» – «Профилактика фактором с удлинённым периодом полувыведения».

Рекомендация 5.3.11:

- Пациенты с гемофилией, перешедшие с концентратов фактора свёртывания со стандартным периодом полувыведения на концентраты фактора с удлинённым периодом полувыведения, обычно снижают кратность введения дозировки; однако препараты с УПП также можно использовать для удержания более высоких минимальных остаточных уровней с целью оптимизации профилактики.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Схема применения, основанная на фармакокинетики согласно рекомендациям 5.3.1 и 5.3.9, даёт возможность проводить более индивидуализированную профилактику. **КФ**

5.4 | Препараты шунтирующего действия

- Препараты шунтирующего действия используются для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А или В, у которых появились аллоантитела к FVIII или FIX (ингибиторы), как правило, нейтрализуют действие вводимых КФС.³⁴ Для достижения гемостаза в этих препаратах используются другие механизмы действия, таким образом обходится необходимость в замещении FVIII или FIX для лечения или профилактики кровотечений.³⁵

Рекомбинантный активированный фактор VIIa (rFVIIa)

- Рекомбинантный активированный фактор VIIa (rFVIIa) - это препарат шунтирующего действия, который способствует коагуляции путями, зависящими и не зависящими от тканевого фактора.³⁵ rFVIIa связывается с тканевым фактором, чтобы активировать FX и FIX и таким образом вновь запустить каскад коагуляции.^{36,37}

Активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК)

- Активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК) используется для лечения пациентов с гемофилией А и ингибиторами; аКПК содержит в основном неактивированный FII (протромбин), FIX, FX и в основном активированный FVII.³⁸⁻⁴⁰
- См. главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания», содержащую более детальную информацию о лечении кровотечений у пациентов с ингибиторами.

Рекомендация 5.4.1:

- Для лиц с гемофилией А и ингибиторами, которым требуется лечение острых кровотечений или хирургическое вмешательство, ВФГ рекомендует использовать препараты шунтирующего действия.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Препараты шунтирующего действия включают рекомбинантный активированный фактор VIIa или активированный концентрат протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.4.2:

- Пациентам с гемофилией В, ингибиторами и анамнезом анафилактической реакции на концентраты фактора свёртывания, содержащие FIX, необходимо вводить рекомбинантный активированный фактор VIIa, так как нельзя использовать активированный концентрат протромбинового комплекса. **КР**

Рекомендация 5.4.3:

- ВФГ рекомендует, чтобы для пациентов с ингибиторной гемофилией рассматривалась возможность регулярной профилактики в целях предотвращения кровотечений. **КР**
- В дополнение к препаратам шунтирующего действия появляется нефакторная терапия с помощью замены (например, эмицизумаб), открывающая новые парадигмы лечения, в том числе и ингибиторов.
- См. 5.7 «Нефакторная заместительная терапия», ниже; и главу 6 «Профилактика при гемофилии» – «Профилактика с использованием нефакторной заместительной терапии».

5.5 | Другие плазматические препараты

- Криопреципитат и СЗП обычно не проходят процедуры вирусной инактивации (такие, как нагрев или обработка методом «растворитель/детергент») и, следовательно, заключают в себе повышенный риск передачи вирусных патогенов, этот риск значителен при повторяющихся инфузиях.^{1,41} Однако ВФГ признаёт необходимость продолжения использования криопреципитата и СЗП в некоторых странах, где они являются единственным доступным вариантом лечения.^{1,2}

- Для минимизации риска передачи вирусных патогенов необходимо предпринимать некоторые действия. Они включают нижеследующее:
 - карантинизация плазмы, пока донор не пройдёт тестирование или даже повторное тестирование на антитела к ВИЧ, ВГС, а также на поверхностные антигены к вирусу гепатита В (HBsAg); однако эту практику трудно внедрить в странах с низкой долей постоянных доноров;
 - АНК-тестирование для обнаружения вирусов - технология, потенциально более нужная при производстве криопреципитата, чем КФС, так как последний проходит этапы вирусной инактивации.⁴²
- Аллергические реакции чаще встречаются после инфузий криопреципитата, чем КФС.⁴¹ (По применению антигистаминной профилактики см. «Безопасность и качество» выше.)

Рекомендация 5.5.1:

- Для пациентов с гемофилией ВФГ настоятельно рекомендует использовать вирус-инактивированные плазматические или рекомбинантные концентраты фактора свёртывания, они предпочтительнее криопреципитата или свежезамороженной плазмы.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ поддерживает предпочтительное использование КФС по сравнению с криопреципитатом или СЗП из-за опасений по поводу качества, безопасности и эффективности. Однако ВФГ признаёт, что в реальности криопреципитат и СЗП всё ещё широко используются в тех странах, где они являются единственными доступными по наличию или стоимости вариантами лечения. **КР**

Свежезамороженная плазма (СЗП)

- Так как свежезамороженная плазма содержит все факторы коагуляции, она иногда используется для лечения дефицитов факторов коагуляции.
- При лечении гемофилии А криопреципитат предпочтительнее СЗП.⁴³ Однако так как СЗП и криосупернатантная плазма содержат FIX (хотя и в низкой концентрации), они могут использоваться для лечения гемофилии В в странах, где плазматический КФС FIX недоступен по стоимости.

Рекомендация 5.5.2:

- Для пациентов с гемофилией не рекомендуется использование свежезамороженной плазмы из-за опасений по поводу безопасности и качества.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ, однако, признаёт как пока ещё неизбежную реальность продолжение её использования в некоторых странах мира, где она является единственным доступным по наличию или стоимости вариантом терапии. **КР**
- Существует возможность применения некоторых форм вирулицидной обработки упаковок СЗП (включая обработку методом «растворитель/детергент»). Рекомендуется использование обработанных упаковок; однако вирулицидная обработка может в некоторой степени повлиять

на факторы коагуляции. Как показывает практика, крупномасштабное приготовление обработанной методом «растворитель/детергент» пулированной плазмы также снижает содержание самых крупных мультимеров фактора Виллебранда^{44,45}, что важно при лечении БВ, но не имеет значения при лечении гемофилии А.

Дозировка/применение

- Один мл СЗП содержит 1 единицу активности фактора.
- Как правило, при использовании только СЗП весьма трудно достичь уровней FVIII, превышающих 30 МЕ/дл.
- Уровни FIX свыше 25 МЕ/дл тоже труднодостижимы. Приемлема начальная доза СЗП в 15-20 мл/кг.⁴³

Криопреципитат

- Криопреципитат – это нерастворимый концентрат белков плазмы с высоким молекулярным весом, который осаждается, когда замороженная плазма медленно размораживается при температуре 1-60°C.
- Криопреципитат содержит значительное количество FVIII (около 3-10 МЕ/мл), фактора Виллебранда, фибриногена и FXIII, но в нём нет ни FIX, ни FXI. Образующийся при этом супернатант называется криосупернатантной плазмой и содержит другие факторы коагуляции, такие как факторы VII, IX, X и XI.
- Использование процедур вирусной инактивации настоятельно рекомендуется.^{1,43,46,47}
- Было описано производство криопреципитата из небольших пулов с вирусной инактивацией (методом «растворитель/детергент»), хотя это предохраняет только от вирусов с липидной оболочкой.⁴⁷

Рекомендация 5.5.3:

- Для пациентов с гемофилией использование криопреципитата не рекомендуется из-за опасений по поводу безопасности и качества.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Использование криопреципитата может быть оправдано только в тех ситуациях, когда концентраты фактора свёртывания недоступны, так как нет доказанного преимущества его использования по сравнению с КФС. При возможности настоятельно рекомендуется вирусная инактивация. **КР**

Дозировка/применение

- Упаковка криопреципитата, изготовленного из 1 дозы СЗП (200-250 мл), может содержать 70-80 единиц FVIII в объёме 30-40 мл.

5.6 | Другие фармакологические возможности

- В дополнение к КФС существуют другие препараты, действие которых может быть весьма полезно в значительном количестве случаев. Это нижеследующие препараты:

- десмопрессин;
- транексамовая кислота;
- эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК).
- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии», главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».

Десмопрессин

- Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) является синтетическим аналогом вазопрессина, который повышает уровни факторов FVIII и ФВ в плазме.⁴⁸
- Десмопрессин может быть предпочтительным методом лечения больных с лёгкой или среднетяжёлой гемофилией А, когда фактор FVIII можно поднять до необходимого терапевтического уровня, избегая при этом затрат и потенциальных опасностей использования концентратов факторов свёртывания, в том числе и риска развития ингибитора к FVIII.⁴⁸⁻⁵¹
- Десмопрессин не влияет на уровни фактора FIX и бесполезен для лечения гемофилии В.
- Реакции отдельных пациентов на десмопрессин сильно отличаются. Реакция на интраназальный десмопрессин различается больше и, следовательно, менее предсказуема.^{48,49}
- Десмопрессин особенно эффективен для лечения или предупреждения кровотечений у носительниц гемофилии А.⁵²
- Десмопрессин не лицензирован для использования при беременности, однако его с осторожностью применяют для беременных носительниц во время схваток и родоразрешения. Его использования следует избегать при преэклампсии и эклампсии из-за уже высокого уровня фактора Виллебранда.^{53,54} (См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Носительницы».)
- Решение об использовании десмопрессина должно быть основано на следующих факторах: исходный уровень активности FVIII у пациента, достигнутое повышение уровня и необходимая длительность лечения.

Дозировка/применение

- Хотя десмопрессин можно вводить подкожно, его обычно применяют в форме внутривенной инфузии или назального спрея. Важно выбрать правильный препарат десмопрессина, так как некоторые низкодозовые препараты используются для других медицинских целей.
- Подходят нижеследующие препараты:
 - 4 мкг/мл для внутривенного введения;
 - 15 мкг/мл для внутривенного и подкожного введения;
 - 150 мкг на дозу в препаратах с дозатором, например, в назальном спрее.
- Однократная доза в 0,3 мкг/кг массы тела, введённая внутривенно или подкожно, может поднять уровень FVIII в 3-6 раз.^{48,55}
- При внутривенном использовании десмопрессин обычно разводят в как минимум 50-100 мл физиологического раствора и вводят медленно, посредством инфузии, в течение 20-30 минут.
- Пиковый ответ обычно наблюдается примерно через 60 минут после внутривенного или подкожного введения.

- Как правило, детям не следует давать десмопрессин чаще одного раза в сутки; для взрослых при внимательном наблюдении возможна частота введения дозы дважды в день. При последующих введениях доз ответ на терапию снижается (тахифилаксия), а риск осложнений повышается; по этой причине десмопрессин, как правило, не следует использовать дольше трёх дней подряд.
- Если требуется достичь более высокого уровня фактора на длительный период, может понадобиться КФС.⁵⁶
- Быстрое введение десмопрессина может вызвать тахикардию, гиперемию, тремор и дискомфорт в абдоминальной области.
- Для взрослых адекватным является применение по одной отмеренной дозе назального спрея десмопрессина концентрацией 1,5 мкг/мл в каждую ноздрю. Для пациентов с массой тела менее 40 кг достаточно однократной дозы в одну ноздрю.^{57,58}
- Некоторым пациентам неудобно использовать десмопрессин в форме назального спрея, и он может быть менее эффективным, чем десмопрессин, вводимый подкожно.
- Так как десмопрессин – антидиуретическое средство, у пациентов, принимающих большое количество гипотонических жидкостей внутривенно или перорально, может возникнуть задержка жидкости в организме, гипонатриемия и даже судороги, им необходимо ограничение потребляемой жидкости в период приёма десмопрессина.⁵⁹ Это особенно важно при лечении на дому небольших кровотечений и в периоперационном периоде, когда вводится большой объём инфузий – пациенты/ухаживающие лица должны быть проинструктированы о необходимости сокращать поступление в организм жидкости после приёма десмопрессина.⁵⁹
- Детям младшего возраста десмопрессин нужно назначать с осторожностью, и он противопоказан детям до 2 лет. Для детей младшего возраста в стационарном отделении (после операции) в течение 24 часов после приёма десмопрессина необходимо избегать внутривенного введения гипотонических жидкостей и общий приём жидкости должен быть сокращён до 75% от нормы.⁵⁹ Детям младшего возраста необходимо измерять осмолярность плазмы и уровень натрия до и после приёма десмопрессина, особенно если в течение 24 часов было принято более одной дозы.^{48,59-61}
- При лечении десмопрессином взрослых в большинстве случаев не возникает гипонатриемии, но как у детей, так и у взрослых часто наблюдается гипотония, а у детей младше 2 лет повышен риск судорог, вызываемых отёком мозга, произошедшим из-за задержки жидкости/гипонатриемии.^{61,62} Другими побочными эффектами приёма десмопрессина являются головная боль, приливы, усталость и тахикардия. Учитывая вазоактивное воздействие десмопрессина на сосуды, необходимо соблюдать осторожность при назначении его пациентам с гипертонией, которая не полностью контролируется терапией. Упомянутые побочные явления чаще возникают при внутривенном введении.^{63,64}
- После инфузий десмопрессина были зарегистрированные случаи тромбоза (включая инфаркт миокарда). Пациентом с анамнезом или риском сердечно-сосудистых заболеваний десмопрессин необходимо назначать с осторожностью.⁵⁵

Рекомендация 5.6.1:

- Для пациентов с лёгкой или среднетяжёлой формой гемофилии А и носительниц гемофилии А ВФГ рекомендует рассматривать десмопрессин как вариант лечения.
- ПРИМЕЧАНИЕ: До начала терапевтического использования ВФГ рекомендует тестирование десмопрессина для оценки индивидуального ответа FVIII. Решение о назначении десмопрессина должно основываться на исходном уровне активности FVIII, на достигнутом повышении этого уровня и на требуемой длительности лечения.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В целом наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями являются тахикардия, приливы, тремор, дискомфорт в абдоминальной области и головная боль, особенно при быстром внутривенном введении. Эти нежелательные явления в основном слабо выраженные и преходящие, однако могут также возникнуть гипотония и/или тяжёлая гипонатриемия.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для беременных во время схваток и родоразрешения ВФГ рекомендует применять десмопрессин с осторожностью, а при преэклампсии и эклампсии его следует избегать.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При приёме в течение более 3 дней подряд может снизиться терапевтический ответ (тахифилаксия) и повышается риск осложнений; по этой причине, когда требуются более высокие уровни фактора в течение длительного периода, могут понадобиться концентраты фактора свёртывания. **КФ**

Рекомендация 5.6.2:

- Для взрослых ВФГ рекомендует использовать десмопрессин не более, чем 3 дня подряд, и только при внимательном наблюдении. Если десмопрессин принимался течение одного дня, последующая частота введения дозы не должна превышать одного раза в сутки.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Наиболее часто встречаемые нежелательные явления – это как правило тахикардия, приливы, тремор, дискомфорт в абдоминальной области и головная боль, особенно при быстром введении инфузии, однако может возникнуть и гипотония и/или гипонатриемия.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При приёме в течение более 3 дней подряд может снизиться терапевтический ответ (тахифилаксия), а риск осложнений повышается; по этой причине, когда требуются более высокие уровни фактора в течение длительного периода, могут понадобиться концентраты фактора свёртывания. **КФ**

Рекомендация 5.6.3:

- Для детей ВФГ рекомендует использовать не более 1 дозы десмопрессина в день в течение не более 3 дней подряд.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В целом наиболее часто встречаемые нежелательные явления – это тахикардия, приливы, тремор, дискомфорт в абдоминальной области и головная боль, особенно при быстром введении инфузии, однако может возникнуть и гипотония и/или гипонатриемия.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При приёме в течение более 3 дней подряд может снизиться терапевтический ответ (тахифилаксия),

а риск осложнений повышается; по этой причине, когда требуются более высокие уровни фактора в течение длительного периода, могут понадобиться концентраты фактора свёртывания. КР

Рекомендация 5.6.4:

- ВФГ предупреждает, что десмопрессин противопоказан детям до 2 лет из-за повышенного риска возникновения судорог в результате возникшей задержки жидкости или гипонатриемии. КР

Рекомендация 5.6.5:

- Для пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний или тромбоза ВФГ рекомендует использовать десмопрессин с осторожностью, учитывая риск тромбоза и инфаркта миокарда. КР

Транексамовая кислота

- Транексамовая кислота – это антифибринолитическое средство, конкурентно ингибирующее процесс активации плазминогена в плазмин. Она поддерживает стабильность сгустка и используется в адьюнктивной терапии для лечения некоторых видов гемофилических кровотечений.⁶⁵
- Применение лишь одной транексамовой кислоты не является профилактикой гемартроза при гемофилии.⁶⁵
- Транексамовая кислота эффективна при лечении поверхностных кровоизлияний в мягкие ткани и слизистые оболочки (например, кровотечений в полости рта, носовых кровотечений и меноррагии).⁶⁶⁻⁶⁸
- Транексамовая кислота особенно необходима в стоматологии при хирургических вмешательствах и может использоваться для лечения кровотечений, вызываемых прорезыванием или выпадением зубов.^{67,69}
- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации».

Дозировка/применение

- Транексамовую кислоту обычно принимают перорально в таблетках (25 мг/кг/доза) 3-4 раза в сутки. Её также вводят внутривенными инфузиями (10 мг/кг/доза) 2-3 раза в сутки. Она также доступна в форме ополаскивателя для полости рта.
- Редко может возникать расстройство желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота или понос) как побочный эффект приёма транексамовой кислоты, но эти симптомы обычно проходят при снижении дозировки. Внутривенные инфузии транексамовой кислоты необходимо вводить медленно, так как быстрая инъекция может привести к головокружению и гипотонии.
- Для детей также существует транексамовая кислота в форме сиропа. Если она недоступна, можно мелко растолочь таблетку и развести в чистой воде для наружного нанесения на кровоточащие повреждения слизистых оболочек.

- Транексамовую кислоту обычно прописывают на период в 7 дней после удаления зубов, чтобы предотвратить послеоперационное кровотечение.
- Транексамовая кислота выводится почками, и при нарушении функции почек её дозу необходимо снижать, чтобы не допустить токсического накопления.
- Использование транексамовой кислоты противопоказано для лечения гематурии, так как она может препятствовать рассасыванию сгустков в мочеточнике и привести к тяжёлой обструктивной уропатии и может вызвать стойкую потерю почечной функции.
- Транексамовая кислота также противопоказана при торакальной хирургии, так как может привести к появлению нерассасывающихся гематом.
- Транексамовую кислоту принимают как отдельно, так и со стандартными дозами КФС, включая препараты шунтирующего действия, такие как аКПК и rFVIIa.⁷⁰⁻⁷²
- Транексамовая кислота противопоказана пациентам с гемофилией В, получающим КПК, так как она повышает риск тромбоза.⁷³

Рекомендация 5.6.6:

- Для пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует антифибринолитики, это эффективное альтернативное средство может использоваться как самостоятельно, так и в качестве адьювантной терапии, особенно при кожно-слизистых кровотечениях (например, носовых кровотечениях, оральных и желудочно-кишечных кровотечениях и меноррагии), в хирургической стоматологии, а также при прорезывании и выпадении зубов.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Антифибринолитики можно использовать со стандартными дозами концентратов фактора свёртывания, включая препараты шунтирующего действия, однако их не следует использовать с концентратами протромбинового комплекса из-за повышенного риска тромбоза. КР

Рекомендация 5.6.7:

- Для пациентов с гематурией ВФГ рекомендует не использовать антифибринолитики, так как они противопоказаны таким пациентам в связи с повышенным риском обструктивной уропатии. КР

Рекомендация 5.6.8:

- Для пациентов с почечной недостаточностью ВФГ рекомендует пониженную дозировку антифибринолитиков и внимательное наблюдение. КР

Эпсилон-аминокапроновая кислота

- Эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК) сходна с транексамовой кислотой, но используется она реже из-за более короткого периода полувыведения из плазмы, более низкой активности и более высокой токсичности.⁶⁵
- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» и главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации».

Дозировка/применение

- Взрослые обычно принимают ЭАКК перорально (100 мг/кг/доза до максимума 2 г/доза) или внутривенно (100 мг/кг/доза до максимума 4 г/доза) каждые 4-6 часов до максимума 24 г/сутки.
- Есть также ЭАКК в форме сиропа 250 мг/мл.
- Расстройство желудочно-кишечного тракта – частое осложнение при приёме ЭАКК; снижение дозы часто облегчает этот побочный эффект.
- Миопатия – это редкая нежелательная реакция, ассоциируемая с терапией ЭАКК (но не транексамовой кислотой) и обычно возникающая после применения больших доз в течение нескольких недель.
- Миопатия, связанная с приёмом ЭАКК, часто болезненна и ассоциируется с повышением уровня креатинин-киназы и даже миоглобинурией. При прекращении приёма ЭАКК можно ожидать полного прекращения вышеупомянутых явлений.

5.7 | Терапия нефакторными препаратами

- За последние полвека терапия гемофилии фокусировалась на замещении недостающего белка свёртывания крови; однако рекомбинантная технология в сочетании с улучшением понимания основ биохимических процессов свёртывания крови в настоящее время приводит к сдвигу парадигмы лечения.

Объяснение и механизмы действия

- Были разработаны новые и перспективные инновационные виды терапии с альтернативными путями доставки (например, подкожными); мишенями воздействия, позволившими преодолеть ограничения имеющейся заместительной терапии фактором свёртывания (т.е. внутривенное применение, короткий период полувыведения, риск возникновения ингибиторов) и с существенно улучшенным ФК профилем, который снижает бремя применения (например, частота введения дозы доходит до одного раза в месяц), что может повысить приверженность лечению.

Терапия с помощью замены

- Терапия с помощью замены отличается от заместительной терапии фактором тем, что она основана на использовании альтернативного гемостатического агента вместо фактора свёртывания. Миметик фактора эмицизумаб – это первое и единственное лицензированное терапевтическое средство с использованием замены на момент настоящей публикации.
- Эмицизумаб – это химерное биспецифическое антитело, действие которого направлено против фермента FIXa и профермента FX, оно имитирует кофакторную функцию FVIII у пациентов с ингибиторной и неингибиторной гемофилией А. Эмицизумаб связывается с FIX, FIXa, FX и FXa; однако именно его аффинность к FIXa и FX стимулирует

активацию FX, опосредованную фактором FIXa, и формирование теназы.^{74,75}

- Основными преимуществами эмицизумаба являются подкожное введение, долгий период полувыведения, высокая эффективность по предотвращению кровотечений и снижение частоты кровотечений у пациентов с ингибиторами к FVIII и без них.
- Так как эмицизумаб биохимически отличается от FVIII, остаётся ещё много вопросов о его долгосрочном воздействии на патологию суставов и иммуногенность у пациентов без ингибиторов.
- Эмицизумаб не предназначен для лечения острых эпизодов кровотечений. При лечении прорывных кровотечений у пациентов, принимающих эмицизумаб, требуется осторожность, так как у нескольких таких пациентов при сопутствующем применении аКПК⁷⁶ развилась либо венозная тромбоземболия, либо тромботическая микроангиопатия.

Рекомендация 5.7.1:

- Для пациентов с гемофилией А и ингибитором ВФГ рекомендует: регулярная профилактика должна проводиться с помощью эмицизумаба.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для пациентов с гемофилией А без ингибитора ВФГ рекомендует: регулярная профилактика может проводиться с помощью эмицизумаба. **КР**

Препараты, влияющие на гемостаз

- Гемостатическая система регулирует баланс между прокоагулянтами (например, факторами свёртывания) и естественными антикоагулянтами (например, антитромбином, ингибитором пути тканевого фактора [ИПТФ] и активированным протеином С). Коагулопатии являются результатом дефицита прокоагулянтов, тогда как дефицит естественных антикоагулянтов создает повышенный риск тромботических явлений.
- Традиционно гемофилию лечили путём замещения недостающего прокоагулянтного белка или препаратами шунтирующего действия (в случаях наличия ингибиторов). Однако гемостаз может быть восстановлен и путём ингибирования естественных антикоагулянтов. Это было обнаружено при наблюдениях в естественных условиях, когда совместное наследование факторов риска тромбофилии способно смягчить клинический фенотип тяжёлой гемофилии А. Кроме того, генерация тромбина повышается при совместном наследовании гемофилии и некоторых форм тромбофилии (например, дефицит протеина С).
- Фитусиран – это терапевтический препарат, основанный на РНК-интерференции, которая специфично нацелена на матричную РНК антитромбина для подавления выработки антитромбина в печени.⁷⁷ У этой терапии есть преимущество подкожного применения, удлинённого периода действия; кроме того, благодаря своему механизму действия он может быть использован для лечения пациентов с гемофилией А и В ингибиторной и неингибиторной формы.
- Для предотвращения кровотечений наиболее эффективным является подавление антитромбина на 75%. Прорывные

кровотечения можно лечить замещением FVIII/FIX или препаратами шунтирующего действия, но нужно использовать меньшие дозы, чтобы минимизировать риск чрезмерной прокоагулянтной активности.

- Антитела против ИПТФ— ещё один способ воздействия, изучаемый в клинических исследованиях. В настоящее время идёт разработка различных антител к ИПТФ, все они связываются с доменом K2 или одновременно с ИПТФ-доменами K1 и K2, таким образом предотвращая ингибирование FXa и FVIIa.⁷⁸ Эти виды препаратов также можно вводить подкожно, они восстанавливают гемостаз у пациентов с гемофилией А и В ингибиторной и неингибиторной формы, но продолжительность их действия ограничена мишень-опосредованным распределением лекарственного средства. В целях минимизации риска тромбоза применение фитусирана требует внимательного наблюдения. В настоящее время ведутся две программы клинических исследований анти-ИПТФ, в двух других произошли тромботические осложнения. Из-за этих нежелательных явлений одна их последних двух программ была прекращена, а другая приостановлена.
- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии», главу 6 «Профилактика при гемофилии», главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения».

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol*. 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. *Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother*. 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):e164-e172.
6. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A, Liumbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus*. 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):277-288.
14. Hemophilia of Georgia. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease*. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2>. Accessed September 25, 2019.
15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-2465.
16. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-685.
17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-734.
18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505.
20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-759.
21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):2044-2048.
23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-1600.
24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-2044.
26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493-508.
27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf*. 2015;38(5):455-479.
28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res*. 2016;33(9):2239-2249.
29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-1030.

31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;24(3):348-358.
33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1437-1441.
34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(12):345-352.
37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):551-556.
39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
43. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;179-186.
44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wave-length ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
46. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
47. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med*. 2010;20(1):48-61.
48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
49. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
51. Loomans JJ, Kruip M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
52. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild hemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of hemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7(3):258-266.
53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
54. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia*. 2012;18(1):25-33.
55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
56. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992;82(1):87-93.
57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.
62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31(3):199-202.
63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
64. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014;20(2):158-167.
65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.
66. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
67. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):270-275.
68. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol*. 2009;145(2):212-220.
69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-2414.
71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(3):369-375.
72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-549.
73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-16.
74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Eemicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228.
75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.

77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(9):819-828.
78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2184-2195.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

6 Профилактика при гемофилии

Manuel Carcao¹ (Мануэль Каркао) | H. Marijke van den Berg² (Х. Марийке ван дер Берг) | Emna Gouider³ (Эмна Гуйдер) | Kate Khair⁴ (Кейт Кейр) | Manuel A. Baarslag⁵ (Мануэль А. Баарслаг) | Lisa Bagley⁶ (Лиса Бэгли) | Francisco de Paula Careta⁷ (Франциско де Паула Карета) | Rolf C. R. Ljung⁸ (Рольф Ц. Р. Льюнг) | Margaret V. Ragni⁹ (Маргарет В. Рагни) | Elena Santagostino¹⁰ (Елена Сантагостино) | Glenn F. Pierce¹¹ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹² (Алок Шривастава)

¹ Кафедра педиатрии, Университет Торонто, отделение гематологии/онкологии, детская больница «Sick Children», Торонто, Онтарио, Канада

² Фонд исследования гемофилии PedNet, Барн, Нидерланды

³ Медицинский факультет, Тунисский университет Эль-Манар, Центр гемофилии, больница принцессы Азизы Отмана, Тунис, Тунисская республика

⁴ Центр исследования опыта и результатов лечения Исследовательского подразделения по вопросам детского здоровья, заболеваний и ограничений жизнедеятельности (ORCHID) и детская больница «Great Ormond Street», Лондон, Великобритания

⁵ Беммел, Нидерланды

⁶ Лондон, Великобритания

⁷ Кафедра фармакологии и диетологии, Федеральный университет Эспирито Санто Алегре, Алегре, Бразилия

⁸ Факультет клинической медицины - Педиатрия, Лундский университет, Лунд, Швеция

⁹ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США

¹⁰ Центр гемофилии и тромбоза Анджело Бьянчи Бономи, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Милан, Италия; и Соби, Базель, Швейцария

¹¹ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹² Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

В главе описывается профилактика для лиц с гемофилией при отсутствии ингибиторов к фактору VIII или IX. О профилактике для пациентов с ингибиторами см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

6.1 | Введение

- Профилактика при гемофилии заключается в регулярном применении терапевтических препаратов, нацеленном на поддержание гемостаза, чтобы предотвращать кровотечения, особенно геморрагии суставов, которые приводят к артропатии и инвалидизации. Профилактика должна позволить лицам с гемофилией вести здоровый и активный образ жизни, включающий участие в большинстве видов физической и социальной активности (дома, в школе, на работе и в сообществе), так же, как и лицам без гемофилии.
- Профилактическое лечение концентратами фактора свёртывания (КФС) считается регулярной заместительной терапией. Её отличают от эпизодической заместительной терапии (также известной как «лечение по требованию»), которая определяется как применение КФС только во время кровотечений.¹ Эпизодическая терапия, вне зависимости от используемых доз, будучи важной для снижения боли и инвалидизирующего воздействия отдельных кровотечений, не меняет существенно профиль кровотечений и, следовательно, не меняет естественного хода заболевания, ведущего вследствие кровотечений к повреждению опорно-двигательного аппарата и другим осложнениям.

- Следовательно, использование профилактики всегда предпочтительнее эпизодической терапии. В странах с ограниченными ресурсами системы здравоохранения и для пациентов с ограниченным доступом к КФС могут применяться режимы менее интенсивной профилактики (См. 6.9 «Финансовые аспекты профилактического лечения»). Однако идеальной ситуацией для всех стран является полное отсутствие кровотечений (т.е. достижение «нулевого» уровня кровотечений).
- С появлением инновационной нефакторной заместительной терапии, когда в большинстве случаев препарат можно вводить подкожно, профилактика по-новому определяется как регулярное применение (внутривенное, подкожное или иное) гемостатического препарата/препаратов для улучшения гемостаза и эффективного предотвращения кровотечений у лиц с гемофилией.^{2,3}

Рекомендация 6.1.1:

- Для пациентов с гемофилией А или В с тяжёлым фенотипом (который может включать и пациентов со среднетяжёлой гемофилией тяжёлого фенотипа) ВФГ настоятельно рекомендует проведение профилактики, в любой момент достаточной для предотвращения кровотечений. Однако при этом такая профилактика должна быть индивидуализирована с учётом фенотипа кровотечений пациента, состояния его суставов, индивидуальной фармакокинетики, самооценки и предпочтений пациента.
- ПРИМЕЧАНИЕ:** Индивидуализация профилактики означает, что если пациенты продолжают испытывать кровотечения, то режим их профилактики должен быть усилен (по дозе/кратности введения или обоим показателям) для предотвращения кровотечений.
- ПРИМЕЧАНИЕ:** Даже в странах с весьма ограниченными ресурсами системы здравоохранения ВФГ тем не менее

призывает использовать профилактику, а не эпизодическую терапию, но понимает, что режим профилактики может быть менее интенсивным. КР

- См.: 6.9 «Финансовые аспекты профилактического лечения» и 6.10 «Профилактика низкими дозами для пациентов с ограниченным доступом к КФС».

Заместительная терапия фактором со стандартным периодом полувыведения

- Профилактика традиционно определялась как регулярные внутривенные (ВВ) инфузии недостающего фактора свёртывания VIII (FVIII) для лиц с гемофилией А и фактора IX (FIX) для лиц с гемофилией В, вводимые с целью повышения уровня FVIII/FIX для предотвращения кровотечений.¹ Это традиционное определение подчёркивало, что профилактика нацелена на предотвращение кровоизлияний в суставы и сохранение здоровья опорно-двигательного аппарата.
- Задачей профилактики являлось изменение фенотипа кровотечений у лица с тяжёлой гемофилией (исходный уровень FVIII/FIX <1 МЕ/дл [1%]) на фенотип, характерный для среднетяжёлой или лёгкой гемофилии, путём постоянного поддержания уровня фактора выше 1 МЕ/дл (1%).⁴
- Это было основано на наблюдении о том, что лица со среднетяжёлой гемофилией редко испытывают спонтанные кровотечения и функции их суставов сохраняются лучше.
- Однако росло понимание и появлялось всё больше свидетельств того, что минимальные остаточные уровни активности фактора в 1-3 МЕ/дл (1%-3%) недостаточны для полного предотвращения кровотечений у всех лиц с гемофилией, и что при таких уровнях случаются клинические и субклинические кровотечения, ведущие к постепенному прогрессированию заболеваний суставов на протяжении жизни.⁵
- В целом, чем выше постоянный уровень активности фактора, тем меньше кровотечений. На каждый 1% повышения исходного уровня фактора (у лиц с гемофилией не на профилактике) наблюдается снижение частоты кровотечений, а при исходном уровне FVIII:C свыше 15 МЕ/дл (15%) спонтанные кровотечения практически не встречаются.⁶⁻⁸ Считается, что такова же ситуация и с уровнем FIX:C, хотя этот вопрос ещё менее изучен. Сходные данные имеются и по пациентам на профилактике: было продемонстрировано, что чем больше проходит времени с уровнем FVIII ниже 1 МЕ/дл (1%), тем выше частота прорывных кровотечений.⁶

Заместительная терапия фактором удлинённого периода полувыведения

- Использование КФС с удлинённым периодом полувыведения (УПП) соответствует определению профилактики традиционным фактором, но позволяет достичь большего результата профилактики, чем просто перевод пациента из тяжёлого фенотипа в среднетяжёлый.
- Это особенно касается некоторых препаратов FIX УПП, которые позволяют пациентам иметь уровни FIX вне зоны показателей гемофилии (>40 МЕ/дл [40%]) в течение

существенных периодов времени, а минимальные уровни перед следующей инфузией – в пределах, характерных для среднетяжёлой гемофилии (5-40 МЕ/дл [5%-40%]).⁹

- В течение десятилетий профилактика с помощью КФС была основным методом лечения гемофилии, однако благодаря разработке новых препаратов ситуация меняется.

Нефакторная заместительная терапия

- Нефакторная заместительная терапия отличается от заместительной терапии фактором свёртывания тем, что она обеспечивает гемостаз, используя механизм, отличающийся от замещения FVIII/FIX. Первый и - на время публикации настоящего «Руководства» - единственный лицензированный препарат нефакторной заместительной терапии гемофилии А – это эмицизумаб.¹⁰ Эмицизумаб имитирует кофакторную активность FVIII. Он вводится подкожно раз в неделю, а в некоторых случаях его можно вводить ещё реже - раз в 2 недели или раз в 4 недели.¹¹ (См.: 6.5 «Профилактика нефакторным заместительным препаратом».)

Основные определения и концепции профилактики с помощью КФС

- Профилактика характеризуется по началу её применения и по интенсивности. Эти определения касаются как гемофилии А, так и В. (См.: Таблицы 6-1 и 6-2.)

Постановка на профилактику: время и подход

- Как показывает практика, возраст начала профилактики серьёзно влияет на долгосрочные клинические результаты.
- У лиц с гемофилией, рано поставленных на профилактику (т.е. на первичную или вторичную профилактику), самые лучшие долгосрочные результаты.¹² (См. таблицу 6-1 с определениями профилактики.) Более того, раннее начало профилактики также снижает риск и частоту встречаемости внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), которые чаще всего случаются у детей самого младшего возраста.¹³
- Длительные когортные исследования показали, что небольшое количество кровоизлияний в суставы, имевших место в раннем детстве до начала профилактики, могут (у некоторых пациентов) в конечном счёте привести к гемофилической артропатии.¹⁴⁻¹⁶
- Регулярная профилактика с достаточными дозами, начатая в раннем возрасте, может, следовательно, считаться стандартом лечения гемофилии, пока не станет доступным альтернативный вид долгосрочной терапии, такой как генная терапия.
- Существуют различные подходы к постановке на традиционную профилактику методом заместительной ВВ терапии фактором. Два основных метода (высокодозная профилактика и низкодозная нарастающая профилактика) отличаются в основном кратностью введения КФС, и менее – используемой дозировкой.¹⁷
- Профилактика с нарастающей кратностью введения, начинающаяся с менее интенсивной профилактики (например, инфузии один раз в неделю), с последующим нарастанием

ТАБЛИЦА 6 - 1 Традиционная профилактика фактором при гемофилии А и В, определения в зависимости от времени постановки на профилактику¹

Первичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная непрерывная профилактика, начатая при отсутствии документированного заболевания суставов, определённого путём физического осмотра и/или визуализирующих исследований, и до второго клинически явного суставного кровотечения и достижения возраста 3 лет
Вторичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная непрерывная профилактика, начатая после 2-х или более кровоизлияний в суставы, но до наступления заболевания суставов; обычно в возрасте от 3 лет
Третичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная непрерывная профилактика, начатая после наступления документированного заболевания суставов. Третичная профилактика обычно относится к взрослым

ТАБЛИЦА 6 - 2 Традиционная профилактика фактором свёртывания со стандартным периодом полувыведения, определения в зависимости от интенсивности

Интенсивность профилактики	Гемофилия А	Гемофилия В
Высокодозная профилактика ⁴	25-40 МЕ FVIII/кг каждые 2 дня (>4000 МЕ/кг в год)	40-60 МЕ FIX/кг два раза в неделю (>4000 МЕ/кг в год)
Среднедозная профилактика	15-25 МЕ FVIII/кг 3 дня в неделю (1500-4000 МЕ/кг в год)	20-40 МЕ FIX/кг два раза в неделю (2000-4000 МЕ/кг в год)
Низкодозная профилактика (с нарастанием интенсивности дозировки при необходимости) ^а	10-15 МЕ FVIII/кг 2-3 дня в неделю (1000-1500 МЕ/кг в год)	10-15 МЕ FIX/кг 2 дня в неделю (1000-1500 МЕ/кг в год)

Аббревиатуры: FIX - фактор IX; FVIII - фактор VIII; МЕ – международная единица; кг - килограмм.

^а Назначается только как начало заместительной терапии, по возможности - с дальнейшим уточнением для предотвращения кровотечений.

- кратности введения, позволяет детям младшего возраста и членам их семей постепенно адаптироваться к бремени профилактики (например, инфузии в периферийные вены).^{18,19} Детей младшего возраста, поставленных на низкодозную профилактику с нарастанием, необходимо внимательно наблюдать. Здесь стоит серьёзно рассмотреть возможность быстрого нарастания кратности введения (либо для всех пациентов, либо в соответствии с симптомами кровотечений), чтобы предотвратить кровотечения и влекомые ими заболевания.
- Постепенное нарастание интенсивности профилактики от более низкой к более высокой может способствовать принятию семьёй решения о раннем начале профилактики и улучшить приверженность профилактике. Этот подход также реже требует установки устройств центрального венозного доступа (УЦВД). Однако пациенты на менее интенсивной профилактике находятся под более высоким риском кровотечений, пока интенсивность профилактики не будет повышена.^{20,21}
 - Для лиц с гемофилией А начало профилактики с малых доз КФС FVIII может иметь дополнительное (недоказанное) преимущество снижения риска появления ингибиторов, так как большие и частые дозы FVIII на раннем этапе ассоциируются с повышением уровня появления ингибиторов.²²
 - Однако для лиц с тяжёлой/среднетяжёлой гемофилией, имевших в раннем детстве жизнеугрожающие кровотечения,

- не подходит профилактика с нарастающей дозировкой, их нужно немедленно ставить на высокодозную профилактику.
- Нет большой разницы в способе и времени начала профилактики с помощью КФС со стандартным периодом полувыведения (СПП) или удлинённым периодом полувыведения (УПП). В обоих случаях профилактику нужно начинать рано способом высокая доза/высокая кратность введения, либо способом с первоначально низкой кратностью введения и её последующим нарастанием.
 - При использовании КФС УПП для многих пациентов будут достаточны менее частые инфузии (например, раз в неделю), это особенно касается пациентов с тяжёлой гемофилией В, принимающих КФС FIX УПП. Так как КФС УПП всё же применяются внутривенно, их трудно вводить детям самого младшего возраста с плохим венозным доступом.¹⁷
 - Вопрос времени начала профилактики нефакторными заместительными препаратами ещё недостаточно изучен. Так как эмицизумаб вводится подкожно, трудностей с венозным доступом не возникает. Такую профилактику можно начинать в то же время, что и профилактику КФС, или, возможно, раньше, хотя данные по этому вопросу ещё весьма ограничены.²³ Необходимы дальнейшие исследования касательно времени начала профилактики эмицизумабом у новорожденных.²⁴
 - См. таблицы 6-1 и 6-2, выше, и главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Тестирование на ингибиторы».

Рекомендация 6.1.2:

- Для педиатрических пациентов с тяжёлой гемофилией А или В ВФГ рекомендует раннее начало профилактики концентратами фактора свёртывания (FVIII/FIX со стандартным или удлинённым периодом полувыведения) или другим(и) гемостатическим(и) препаратом(ами), до наступления заболеваний суставов и лучше всего в возрасте до 3 лет, чтобы предупредить спонтанные и прорывные кровотечения, включая гемартрозы, которые могут привести к заболеваниям суставов. **КР**

Рекомендация 6.1.3:

- Для подростков и взрослых пациентов с гемофилией с подтверждёнными повреждениями суставов и отсутствием профилактики ВФГ рекомендует предоставление третичной профилактики для снижения количества случаев гемартроза, спонтанных и прорывных кровотечений, а также замедления прогрессирования гемофилической артропатии. **КР**

Интенсивность профилактики

- Хотя интенсивность профилактики в целом определяется как высокодозная, среднедозная и низкодозная, необходимо понимать, что интенсивность определяется размером дозы и кратностью введения, и под высокодозной профилактикой обычно имеется в виду сочетание высоких доз и высокой кратности введения, тогда как под низкодозной профилактикой обычно имеется в виду сочетание более низких доз и более низкой кратности введения, хотя это и не всегда так.
- См. 6.6 «Фиксированные/неиндивидуализированные режимы профилактики фактором», ниже, и 6.7 «Индивидуализированные режимы профилактики фактором», ниже.

6.2 | Преимущества профилактики**Профилактика с использованием концентратов фактора свёртывания**

- Все формы профилактики (высоко-/средне-/низко-дозной при помощи КФС или профилактика нефакторными заместительными препаратами, например, эмицизумабом) имеют существенные преимущества по сравнению с эпизодической терапией. Традиционная высокодозная или среднедозная профилактика, начинаемая на ранних сроках жизни, ассоциируется со снижением более чем на 90% частоты кровоизлияний в суставы, годовой частотой кровоизлияний в суставы (ГЧКС) ниже 3-х раз в год, а также с существенным снижением степени поражения суставов и случаев дегенеративного заболевания суставов.^{12,25}

- Профилактика также обеспечивает защиту от других видов гемофилических кровотечений, включая предотвращение или существенное снижение риска внутричерепных кровоизлияний.¹³
- Более долгосрочные преимущества включают снижение хронических болей в опорно-двигательном аппарате; функциональных ограничений и инвалидизации; необходимости в ортопедической хирургии, госпитализации и неотложной помощи; количества дней госпитализации. Всё это, при улучшенном качестве жизни, повышает степень участия (т.е. регулярного посещения) в образовательной, рекреационной и профессиональной деятельности.²⁶
- Ввиду этих преимуществ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная федерация гемофилии (ВФГ) и многие национальные и международные организации гемофилии утвердили раннюю профилактику в качестве стандарта лечения для детей с тяжёлым фенотипом гемофилии²⁷ и рекомендуют пожизненное продолжение профилактики. Кроме этого, взрослым пациентам с тяжёлым фенотипом гемофилии тоже следует начать проведение профилактики (если они ещё не на профилактике).²²

Профилактика с использованием нефакторной заместительной терапии

- В ряде клинических исследований профилактика эмицизумабом обеспечила очень низкую частоту кровотечений (годовая частота кровотечений [ГЧК] 1,5) и снижение ГЧК по сравнению с той, что, по словам пациентов, была ранее, на профилактике с использованием КФС.² Необходимо проведение дальнейших исследований долгосрочных результатов применения эмицизумаба. Данные по использованию других нефакторных препаратов в профилактике в настоящее время ещё более ограничены.

Рекомендация 6.2.1:

- Для пациентов с тяжёлым фенотипом гемофилии А или В, особенно для детей, ВФГ рекомендует регулярную долгосрочную профилактику в качестве стандарта лечения, позволяющего предотвратить гемартроз и другие спонтанные и прорывные кровотечения, сохранить здоровье опорно-двигательного аппарата и повысить качество жизни. Если профилактика невозможна – обязательным видом лечения острых кровотечений является эпизодическая терапия, но она неспособна предотвратить повреждения суставов в долгосрочной перспективе.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** В долгосрочной перспективе ранняя и регулярная профилактика для детей снижает уровень гемартроза и других гемофилических кровотечений, обеспечивает лучшее здоровье и состояние суставов, снижает количество посещений больницы и госпитализаций и в будущем может предотвратить необходимость ортопедических вмешательств, включая хирургические. **КР**

6.3 | Профилактика при помощи фактора со стандартным периодом полувыведения

- Все КФС СПП (т.е. плазматические и рекомбинантные) имеют весьма сходные фармакокинетические свойства. Короткий период полувыведения КФС СПП требует частых проколов вен при профилактике (3-4 раза в неделю для FVIII и 2-3 раза в неделю для FIX), что часто приводит к необходимости установки систем центрального венозного доступа (УЦВД) для детей младшего возраста и к снижению приверженности профилактике у детей старшего возраста/взрослых.²⁸
- При использовании КФС СПП трудно достичь минимальных остаточных уровней активности фактора, намного превышающих 1 МЕ/дл (1%); для этого потребовались бы очень частые инфузии (возможно ежедневные), что нежелательно или неприемлемо для многих пациентов.
- Индивидуальные уровни фактора у лиц с гемофилией на профилактике определяются нижеследующим:
 - режимом профилактики (дозировка и кратность введения), на которой находятся пациенты;
 - индивидуальной фармакокинетикой пациентов (ФК), определяющей потребление фактора (восстановление уровня фактора и период полувыведения/полного выведения); и
 - фармакокинетическими свойствами используемого препарата КФС. (См. таблицу 6-3.)

Рекомендация 6.3.1:

- Для пациентов с тяжёлым фенотипом гемофилии А или В рекомендуется профилактика концентратами фактора свёртывания (со стандартным или удлинённым периодом полувыведения) с дозировкой и интервалом между введениями (в зависимости от фармакокинетических (ФК) параметров концентрата фактора свёртывания крови), которые позволяют им в любое время иметь уровень активности фактора в крови, достаточный для предотвращения гемартроза, а также спонтанных и прорывных кровотечений, в зависимости от их индивидуальных потребностей, образа жизни и степени сохранности функций опорно-двигательного аппарата.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В прошлом уровень минимальной остаточной активности фактора в 1 МЕ/дл (1%) считался целевым. Теперь, зная, что при уровне минимальной остаточной активности фактора в 1% у пациентов сохраняется риск кровотечений, большинство медиков предпочитают стремиться к более высоким уровням минимальной остаточной активности (>3%-5% или выше). Недавние исследования доказывают, что при таких более высоких минимальных остаточных уровнях снижается количество кровотечений. Однако для достижения более высоких минимальных остаточных уровней могут потребоваться более высокие дозы или более частые инфузии

концентратов фактора свёртывания. Поэтому необходима индивидуализация с учётом активности, образа жизни и фармакокинетики пациентов. **КФ**

Время введения доз КФС СПП

- Время введения профилактических доз весьма важно, особенно для традиционного КФС с более коротким периодом полувыведения (т.е. для FVIII/FIX СПП). Из-за короткого периода полувыведения КФС СПП традиционная профилактика даёт синусоидную кривую пиковых и минимальных остаточных уровней активности фактора, это соответствует периодам времени, когда пациенты безопасно для себя могут или не могут проявлять большую физическую активность.
- Люди, как правило, более активны в дневное время, поэтому для большинства пациентов разумно делать инфузии КФС СПП утром, а не вечером.

Рекомендация 6.3.2:

- Для пациентов, приверженных прописанному режиму профилактики, но тем не менее испытывающих прорывные кровотечения, ВФГ рекомендует интенсификацию профилактики с измерением минимальных остаточных уровней и, при необходимости, соответствующее ортопедическое вмешательство.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Любых пациентов, переставших отвечать на адекватную заместительную терапию фактором, перед усилением терапии необходимо проверять на появление ингибиторов. **КФ**

6.4 | Профилактика фактором с удлинённым периодом полувыведения

- Недостатки профилактики с использованием КФС СПП привели к УПП к тому, что не так давно были разработаны, внедряются и все шире используются КФС УПП.

Период полувыведения/полного выведения

- Существующие сейчас КФС FVIII УПП дают умеренное увеличение (в 1,4-1,6 раза) времени полувыведения/полного выведения по сравнению с КФС FVIII СПП, между различными FVIII УПП нет существенной разницы по ФК параметрам. (Заметим, что один FVIII УПП всё еще проходит клинические исследования [BIVV001], у него 3-4-кратное удлинение периода полувыведения.) В отличие от восьмого фактора КФС FIX УПП имеют существенно более долгий период полувыведения (в 3-5 раз дольше) по сравнению с FIX СПП. Однако в отличие от FVIII УПП, различные КФС FIX УПП существенно разнятся по своим ФК параметрам.^{9,30-32}

Дозировка

- В настоящее время ещё не определено, что составляет высоко-, средне- и низкодозную профилактику с использованием КФС УПП, и следует ли пересмотреть эти определения, учитывая, что с КФС УПП можно достичь гораздо более высоких уровней минимальной остаточной активности фактора, это особенно касается FIX УПП. Как правило, уровни восстановления активности фактора у FVIII УПП и у FVIII СПП близки, поэтому и дозы, используемые для профилактики, будут сходными. Некоторые препараты FIX УПП дают более высокое восстановление благодаря меньшему внесосудистому распределению, чем у FIX СПП; для этих препаратов возможно использование более низких доз при профилактике.^{9,31} Существует предположение о том, что разница внесосудистого распределения FIX между различными СПП и УПП КФС FIX может быть важной для защитного действия этих КФС.^{33,34} Необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

Кратность введения

- В целом КФС УПП позволяет лицам с гемофилией снижать количество инфузий, необходимых для достижения такого же уровня защиты, что даёт КФС СПП; либо позволяет им повысить уровень минимальной остаточной активности фактора и тем самым получить лучшую защиту от кровотечений при том же количестве инфузий; возможна и комбинация обоих подходов. Концентраты FVIII УПП позволяют умеренно снизить кратность введения инфузий или умеренно повысить уровень минимальной остаточной активности фактора (но вряд ли и то, и другое).

- Некоторые (но не все) концентраты FIX УПП позволяют пациентам делать инфузии гораздо реже (например, один раз в 7-14 дней) и при этом всё же удерживать уровень минимальной остаточной активности FIX в $\geq 10\%$ - 20% ^{9,31,32,35}; либо делать инфузии еженедельно или чаще, и достигать минимального остаточного уровня активности FIX в 20%, 30% или, возможно, выше. Единственной оговоркой является то, что различия внесосудистого распределения FIX могут быть важны для защитного действия FIX.³⁶

Время введения доз КФС УПП

- Чем дольше период полувыведения препарата, тем менее критичным является время инфузии. Это особенно касается некоторых концентратов FIX УПП.³⁷⁻³⁹ (См. таблицу 6-4.)

Рекомендация 6.4.1:

- Для пациентов с тяжёлым фенотипом гемофилии А или В, принимающих концентраты FVIII или FIX УПП, ВФГ рекомендует профилактику концентратами фактора свёртывания УПП в достаточных дозах и с достаточной кратностью введения, чтобы предотвратить гемартрозы, а также спонтанные и прорывные кровотечения, и чтобы сохранить функции суставов. **КФ**

ТАБЛИЦА 6 - 3 Переменные, влияющие на уровень активности фактора (касается концентратов фактора свёртывания СПП и УПП) у лиц с гемофилией

Переменные	Влияние на уровень активности фактора
Наиболее важные	
Кратность введения ^а	• Удвоение кратности введения инфузий (без изменения дозы инфузии) даёт в среднем 5 периодов полувыведения дополнительного прикрытия
Полувыведение/клиренс ^б	• Удвоение периода полувыведения даёт в среднем 5 периодов полувыведения дополнительного прикрытия
Наименее важные	
Дозировка	• Удвоение дозы даёт 1 период полувыведения дополнительного прикрытия
Восстановление	• Удвоение восстановления даёт 1 период полувыведения дополнительного прикрытия

Пояснение: настоящая таблица адаптирована по материалам автора Carcao (Каркао) (2015 г.).²⁹

Аббревиатуры: КФС - концентрат фактора свёртывания; УПП – удлинённый период полувыведения; FIX - фактор IX; СПП - стандартный период полувыведения.

^а Частые малые дозы КФС как правило гораздо более эффективны, чем редкие большие дозы. Наиболее эффективным режимом профилактики с использованием КФС СПП является ежедневная профилактика, так как она позволяет использовать относительно малые дозы КФС и при этом удерживать высокий уровень активности фактора. Однако такому режиму бывает очень трудно следовать, особенно молодым пациентам.

^б Известные переменные, влияющие на время полувыведения/полного выведения FVIII, включают группу крови (группа крови I или иная) и уровень активности фактора фон Виллебранда; причины, обуславливающие индивидуальные фармакокинетические различия выведения FIX менее известны. В большинстве случаев индивидуальное восстановление фактора и индивидуальный период полувыведения увеличиваются с возрастом. Вследствие этого пожилым пациентам для поддержания того же уровня минимальной остаточной активности фактора может хватать меньшей дозы на инфузию.

6.5 | Профилактика нефакторным заместительным препаратом

- Пояснение: Эмицизумаб – единственный лицензированный нефакторный заместительный препарат, доступный на момент публикации этого издания.
- Разработка новых нефакторных гемостатических средств лечения гемофилии требует пересмотра концепций и определений профилактики. Эти новые нефакторные препараты включают эмицизумаб, миметик FVIII, уже используемый в клиническом лечении гемофилии A,¹⁰ и другие всё еще разрабатываемые средства, включая вещества, ингибирующие естественные эндогенные антикоагулянты (антитромбин, ингибитор пути тканевого фактора [ИПТФ] и активированный протеин C).
- Эмицизумаб и разрабатываемые нефакторные вещества отличаются от традиционных видов профилактики, так как они не замещают недостающий фактор свёртывания, вводятся подкожно, и в некоторых случаях могут вводиться достаточно редко – один раз в 2 или 4 недели.¹¹ Кроме того, эти препараты не имеют пиковых и минимальных остаточных уровней защиты, которые наблюдаются при режимах профилактики фактором.
- Уже были проведены обширные клинические исследования эмицизумаба среди пациентов с гемофилией A, как с ингибиторами, так и без оных, эти исследования доказали безопасность этого препарата и его способность предотвращать кровотечения.^{2,32,40} (Об использовании эмицизумаба для пациентов с ингибиторами см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».)

- Эмицизумаб уже облегчает постановку пациентов на профилактику в более раннем возрасте и без необходимости в устройстве центрального венозного доступа (УЦВД). Это может привести к переоценке первичной профилактики (см. таблицу 6-1), так как, возможно, профилактику можно будет начинать гораздо раньше обычного. Это может снизить риск кровотечений, которые пока возникают у детей младшего возраста (от 6 до 12 месяцев) до начала традиционной профилактики.^{12,30,41} Необходимы дальнейшие исследования безопасности применения эмицизумаба для детей самого младшего возраста.²⁴
- Нефакторные препараты делают профилактику менее обременительной, что может повысить приверженность и распространённость профилактики среди пациентов, которые пока ещё не на профилактике (включая лиц со среднетяжёлой гемофилией). Это позволит пациентам больше участвовать в общественных и спортивных мероприятиях. Вышеуказанное уже подтверждается ростом использования эмицизумаба.
- Все эти изменения трансформируют концепции интенсивности профилактики. Профилактика, обеспечивающая уровни минимальной остаточной активности фактора в 1%-3%, уже не считается высокодозной.³

Рекомендация 6.5.1:

- **У пациентов с тяжёлым фенотипом гемофилии A без ингибиторов профилактика эмицизумабом предотвращает гемартроз, а также спонтанные и прорывные кровотечения.**

ТАБЛИЦА 6 - 4 Документированные преимущества КФС УПП

Преимущества снижения кратности введения инфузий	Преимущества повышения уровней минимальной остаточной активности фактора
<ul style="list-style-type: none"> • Меньше посещений клиники или визитов медсестры домой при постановке пациентов на профилактику, что может привести к более раннему началу профилактики 	<ul style="list-style-type: none"> • Более эффективная профилактика – более высокий уровень предотвращения кровотечений (как клинически явных, так и субклинических микрокровотечений) при сохранении сходных графиков введения
<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая необходимость в системах центрального венозного доступа (УЦВД), что приводит к экономии средств и снижению заболеваемости 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность большего участия в занятиях спортом (возможность занятий теми видами спорта, которые раньше не рекомендовались) без серьёзного повышения риска кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> • Менее обременительные графики инфузий (дней и времени введения доз): <ul style="list-style-type: none"> к меньше инфузий по утрам к меньше инфузии в дни работы/учёбы 	
<ul style="list-style-type: none"> • Более распространение профилактики среди тех пациентов, которые до этого её не применяли 	

Пояснение: настоящая таблица адаптирована по материалам автора Carcao (Каркао) (2015 г.).²⁹

Аббревиатуры: CFC - концентрат фактора свёртывания; УЦВД - устройство центрального венозного доступа; УПП - удлинённый период полувыведения.

ТАБЛИЦА 6 - 5 Преимущества и недостатки фиксированных “шаблонных” режимов профилактики концентратами фактора СПП

Режим	Преимущества	Disadvantages
Высокая доза/ высокая кратность введения	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает, чтобы в среднем у пациентов с гемофилией всегда был измеримый уровень FVIII/FIX; т.е. уровень, превышающий 1 МЕ/дл (1%) • Обеспечивает, что практически все пациенты получают лечение, достаточное для предотвращения практически всех кровотечений • Обеспечивает наименьшую ГЧКС и наилучшие долгосрочные результаты для суставов • Даёт преимущество лицам с очень высокой активностью 	<ul style="list-style-type: none"> • Может вызывать проблемы с соблюдением режима лечения и стать неудобным для пациентов из-за повышенной кратности введения инфузий • Самое высокое потребление фактора и, следовательно, самая высокая стоимость • Приводит к частому использованию УЦВД или АВФ • Возможно излишнее лечение некоторых лиц с более лёгким фенотипом, что может негативно сказаться на приверженности лечению • Не идеально для стран с ограниченными ресурсами
Средняя доза/ средняя кратность введения	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает ГЧКС приблизительно на 90%, до <1 в год • Менее дорога, чем высокодозная профилактика и, следовательно, доступна в большем количестве стран • Обеспечивает качество жизни и уровень участия и активности, сопоставимые с результатами высокодозной профилактики • Может стать наилучшим решением для подростков и взрослых 	<ul style="list-style-type: none"> • Некоторые пациенты получают недостаточное лечение • Несколько ухудшает долгосрочные результаты для ОДА
Низкая доза/ низкая кратность введения	<ul style="list-style-type: none"> • Наименее дорогой из фиксированных режимов и, следовательно, доступен в большем количестве стран • Снижает количество кровотечений на ~80 или более % по сравнению с эпизодической терапией и может помочь достичь ГЧКС приблизительно <3 в год²⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Долгосрочный результат от воздействия на ОДА неизвестен, скорее всего, он хуже, чем тот, что достигается при средне- и высокодозном режиме

Примечание: настоящая таблица адаптирована по материалам автора Carcao (Каркао) (2015 г.).²⁹

Аббревиатуры: ГЧКС – годовая частота кровоизлияний в суставы; АВФ - артериовенозная фистула; УЦВД - устройство центрального венозного доступа; FIX, фактор IX; FVIII, фактор VIII; ОДА – опорно-двигательный аппарат; СПП, стандартный период полувыведения.

• **ПРИМЕЧАНИЕ:** ВФГ, тем не менее, отмечает, что имеется очень мало данных о долговременных результатах лечения для пациентов при таком подходе, и рекомендует собирать эти данные. **КФ**

• См. также: главу 5 «Гемостатические препараты» и главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».

6.6 | Фиксированные/не индивидуализированные режимы профилактики фактором

• Многие режимы профилактики фактором разрабатывались и продвигались различными группами. В целом эти режимы можно разделить на неиндивидуализированные/с

фиксированной дозой (“шаблонные”), и на индивидуализированные режимы профилактики.

«Шаблонные» режимы профилактики фактором СПП

Высокодозная и среднедозная профилактика

• **Высокодозная** профилактика обычно требует применения доз в 25-40 МЕ/кг, вводимых через день или 3 раза в неделю (для концентратов FVIII СПП) или два раза в неделю (для концентратов FIX СПП), чтобы обеспечить защиту от спонтанных и прорывных кровотечений. Среднедозная профилактика отличается от высокодозной в основном тем, что используются более низкие дозы (15-25 МЕ/кг), но как правило с той же или почти той же кратностью введения инфузий. (См. таблицы 6-2 и 6-5.)

- Высокодозные режимы у детей чаще требуют применения УЦВД. Устройства дают родителям возможность лечить детей с гемофилией на дому, снимая необходимость часто ездить в больницу. Они также создают меньше стресса при лечении юных пациентов, потенциально повышая приверженность терапии. Однако установка дорога и дискомфортна, и присутствует заметная частота осложнений (например, инфекции, тромбоз и механическое повреждение устройства), которые часто приводят к госпитализации и замене УЦВД.^{28,42} Следовательно, УЦВД необходимо рассматривать как временное приспособление и использовать в течение минимально возможного периода перед переходом на использование периферийных вен.
- Осложнениям, вызываемым УЦВД, стали уделять больше внимания, и поэтому стали реже назначать немедленную высокодозную профилактику детям младшего возраста. Всё больше детей младшего возраста с тяжёлым фенотипом гемофилии стали получать профилактику с нарастающим режимом, начинающуюся с одного раза в неделю, а затем кратность введения инфузий постепенно нарастает независимо от фенотипа кровотечений.²²
- Для пациентов, переживших жизнеугрожающее кровотечение, профилактические дозы КФС или нефакторных препаратов должны быть достаточными для предотвращения дальнейших кровотечений; однако оптимальные дозы для достижения этого результата ещё предстоит определить.

Рекомендация 6.6.1:

- Для пациентов со среднетяжёлой/тяжёлой гемофилией А или В, особенно для испытавших жизнеугрожающее кровотечение (например, внутрочерепное кровоизлияние [ВЧК]), ВФГ рекомендует профилактику концентратами FVIII или FIX, либо нефакторную терапию (например, эмицизумаб при гемофилии А), это способствует предупреждению повторения жизнеугрожающих кровотечений. Это особенно важно в течение первых 3-6 месяцев после ВЧК, так как в этот период наиболее высок риск рецидивов.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Так как появление ингибиторов ассоциируется с интенсивным введением, которое применяется при лечении ВЧК, таким пациентам требуется внимательное клиническое наблюдение за ответом на лечение и частое лабораторное тестирование на ингибиторы. **КР**

Рекомендация 6.6.2:

- Для пациентов с гемофилией и затруднённым венозным доступом, осложняющим регулярные инфузии концентрата фактора свёртывания крови, ВФГ рекомендует установку устройства центрального венозного доступа (УЦВД), чтобы упростить профилактические инфузии концентрата фактора свёртывания крови. Другой доступный в настоящее время вариант – это использование эмицизумаба, в будущем могут быть разработаны и другие подкожные нефакторные препараты. **КР**

Низкодозная профилактика

- Низкодозная профилактика означает проведение заместительной терапии фактором либо реже (обычно это профилактика один раз или два раза в неделю), либо с использованием более низких доз, либо это комбинация обоих методов.
- В хорошо обеспеченных странах низкодозная профилактика – это обычно профилактика с более редким введением обычных доз. Метод часто используется при начале профилактики, затем кратность введений увеличивается для повышения степени защиты от кровотечений.
- В некоторых центрах кратность введения увеличивают только для тех пациентов, у которых на менее интенсивной профилактике сохраняются прорывные кровотечения (подход индивидуального усиления терапии в соответствии с фенотипом кровотечений); в других центрах предпочитают быстро увеличивать кратность введения введений всем пациентам для усиления профилактики вне зависимости от фенотипа кровотечений (подход усиления терапии независимо от фенотипа кровотечений), чтобы обеспечить лучшую защиту от кровотечений.
- В странах с ограниченными ресурсами низкодозная профилактика обычно заключается в использовании более низких доз. Таким образом пациенты в этих странах все-таки начинают получать профилактику, но с меньшими затратами. Чтобы снизить расходы, дозы сводят к минимуму при сохранении кратности введения инфузий.^{20,43-46}
- Это позволяет обеспечить заместительную терапию с годовым потреблением, близком к потреблению при эпизодическом лечении, но при этом уровень спонтанных кровотечений гораздо ниже.
- Преимущества и недостатки фиксированных “шаблонных” режимов профилактики фактором СПП представлены в таблице 6-5.

6.7 | Индивидуализированные режимы профилактики фактором

- Индивидуализированные режимы профилактики подбираются в соответствии с нуждами отдельных пациентов; это означает, что пациенты получают профилактику в режиме, индивидуализированном для их нужд, а не в стандартном для всех режиме. В идеальной ситуации это позволяет предоставлять “правильный объём профилактики для конкретного пациента.” Это даёт возможность более эффективно распределять КФС, таким образом препараты не будут “зря расходоваться” на пациентов, которым не требуется так много, и в них не будет отказано тем пациентам, которым требуется больше. (См. 6.9 Финансовые аспекты профилактического лечения, ниже.)
- Профилактику можно индивидуализировать различными способами. Это относится как к гемофилии А, так и В (см. таблицы 6-2 и 6-6).
- В основе принципа индивидуализации профилактики для конкретных пациентов лежит учёт различий фенотипа

ТАБЛИЦА 6 – 6 Подбор индивидуальной профилактики исходя из потребностей пациента

Подход к индивидуализации	Преимущества	Недостатки
<p>Фармакокинетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Требуется хотя бы минимальной оценки ФК у пациентов, а затем коррекции дозы/частоты инфузий фактора, чтобы вывести каждого пациента на заранее определенный уровень остаточной активности фактора. • Возможна предварительная оценка моделированием ФК (например, WAPPS-Hemo)^а с помощью байесовского анализа 	<ul style="list-style-type: none"> • Учитывает, что у пациентов с гемофилией в зависимости от ФК по-разному расходуется фактор; это влияет на потребности в профилактике. • Увязывает количество получаемых пациентом КФС с его ФК потребностью; это обеспечивает получение каждым пациентом достаточного объема препарата для выхода на сходные уровни фактора. • Не вынуждает пациентов испытывать кровотечение, чтобы обозначить свою потребность в профилактике. • Может обернуться значительной экономией в потреблении фактора, поскольку пациенты станут получать намеченные объемы, необходимые для выхода на определенные уровни остаточной активности фактора. • Позволяет индивидуализацию профилактики по мере старения, согласно возрастным изменениям ФК пациента. Оценки ФК с возрастом нужно повторять⁴⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • От пациентов потребуется пройти хотя бы минимальную оценку ФК. • Для интерпретации ФК результатов необходима квалификация • Сосредоточена исключительно на одном параметре кровотечения (ФК, обуславливающая расходование фактора) и игнорирует другие различия между пациентами, включая уровень физической активности. Чтобы поддержать занятия спортом, лучше обращать внимание на уровень фактора во время тренировок, а не только на уровни остаточной активности фактора. • У кого-то из пациентов это может привести к избыточному расходованию: они могли бы себя хорошо чувствовать и с более низкими остаточными уровнями активности фактора; а у других пациентов лечение может оказаться недостаточным (например, у очень подвижных пациентов), которым, возможно, нужны более высокие остаточные уровни фактора.
<p>Клинические аспекты (фенотип кровотечения и распорядок физической активности)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потребуется выбрать начальный режим – с любой частотой введения – в ходе которого за пациентами внимательно наблюдают на предмет кровотечений. Доза и частота корректируются (в сторону повышения или понижения) в целях подавления чрезмерного клинического кровотечения на минимальной интенсивности проводимой профилактики. 	<ul style="list-style-type: none"> • Признает, что пациенты с гемофилией – разные не только по ФК профилю расходования фактора, но и по многим другим аспектам (порой неизвестным), которые влияют на результаты кровотечений и на состояние ОДА (опорно-двигательного аппарата). • Лучше увязывает объем профилактики с потребностями пациента: на уровне популяции это потенциально экономит определенное количество КФС. • Подходит для переходных периодов в жизни, например, при наращивании профилактики в раннем детстве или снижении профилактики во взрослом возрасте. • Позволяет приучать детей с самого раннего возраста к в/в инфузиям при наращивании профилактики. Возможно, это позволит избежать установки УЦВД. 	<ul style="list-style-type: none"> • Вынуждает пациентов дожидаться кровотечения, чтобы продемонстрировать свой фенотип кровотечений и потребности в профилактике. • Сильно зависит от критериев кровотечения, по которым корректируют лечение. И хотя одни пациенты способны переносить какое-то количество кровоизлияний без повреждения суставов в отдаленной перспективе, то другие (особенно маленькие дети) гораздо более уязвимы; у таких пациентов даже одно или малое количество кровоизлияний способны со временем привести к поражению суставов. • Ставит пациентов под угрозу серьезного кровотечения (например, ВЧК), пока идет наращивание профилактики. • Требуется постоянной адаптации профилактики в зависимости от режима физической активности; это может оказаться сложным при частой смене режимов физической активности.

Пояснение: Таблица адаптирована по материалам автора Каркао (Carcao) (2015).²⁹

Аббревиатуры: КФС – концентрат фактора свертывания; УЦВД – устройство центрального венозного доступа; ВЧК – внутрисерпное кровоизлияние; в/в – внутривенно; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ФК – фармакокинетика.

^аДоступно на сайте: <http://www.wapps-hemo.org>.⁴⁷

ТАБЛИЦА 6 -7 Факторы, влияющие на фенотип кровотечений и на различия в фенотипе между пациентами

Генетические различия	Негенетические различия
<ul style="list-style-type: none"> Гемофилические варианты 	<ul style="list-style-type: none"> Уровень физической активности и ее распорядок
<ul style="list-style-type: none"> Уровни других прокоагулянтных и антикоагулянтных белков 	<ul style="list-style-type: none"> Функциональные возможности и координация движений (т.е. сила, гибкость, равновесие, устойчивость, подвижность)
<ul style="list-style-type: none"> Воспалительные реакции, которые могут повлиять на чувствительность организма к поражению суставов из-за кровотечения 	<ul style="list-style-type: none"> Рискованный стиль поведения
	<ul style="list-style-type: none"> Телосложение (т.е. состояние мускулатуры)
	<ul style="list-style-type: none"> Наличие/отсутствие сформировавшихся суставов-мишеней или выраженной гемофилической артропатии
	<ul style="list-style-type: none"> Частота возникновения травм

заболевания и различий индивидуальной фармакокинетики фактора в организме пациента.

- Преимущества и недостатки фиксированного и индивидуализированного режимов профилактики представлены в таблице 6-5 (режимы с фиксированной дозировкой) и таблице 6-6 (индивидуализированные режимы). Пожалуй, ни один из режимов не является оптимальным для всех пациентов и всех национальных экономик.
- Основополагающая цель любой профилактической терапии всегда одна и та же: не допускать спонтанных кровотечений.
- См. главу 11: «Оценка результатов».

Переменные, влияющие на фенотип кровотечений

- У пациентов с гемофилией наблюдается большое разнообразие фенотипов кровотечений; эти различия между разными пациентами видны даже и среди лиц с тяжёлой гемофилией и сравнимыми исходными уровнями фактора.^{6,17,30}
- Фенотип кровотечений – это результат совместного влияния индивидуального генотипического профиля пациента (включая генотип гемофилии, генетические профили всех остальных гемостатических факторов и другие генетические признаки), состояния суставов и поведенческих характеристик. (См. таблицу 6-7.)
- Было замечено, что лицам с гемофилией, страдающим от повторяющихся кровотечений в молодом возрасте и получившим повреждения суставов (суставы-мишени), в будущем обычно требуется гораздо больше фактора для предотвращения кровотечений.
- Различия между пациентами в равновесии между позитивными и негативными регуляторами коагуляции приводят к разнице в риске кровотечений.⁴⁹
- Помимо этого, в течение жизни пациента может существенно меняться уровень активности. Дети младшего возраста активны постоянно и непредсказуемо, а дети старшего возраста и взрослые могут быть гораздо менее

активны, и их активность может регулироваться запланированными физическими упражнениями, которые реже приводят к кровотечениям.

- Следовательно, режим профилактики пациентов со временем может нуждаться в модификации, особенно при изменениях уровня активности. По этой причине профилактику можно индивидуализировать в течение жизни пациента.
- Индивидуализация может учитывать образ жизни пациентов; люди сидячего образа жизни могут выбрать для себя вариант с меньшим количеством инфузий и, соответственно, сниженной степенью защиты, а более активным людям требуются более частые инфузии и более высокий уровень защиты. Всё это ведёт к усилению индивидуализации профилактики как для разных пациентов, так и для одного пациента по мере его возрастных изменений.
- Все вышеуказанные факторы способствуют большой вариативности клинических фенотипов среди лиц с гемофилией. Эта вариативность собственного фенотипа кровотечений проявляется в широком разбросе возраста наступления у детей первого внутрисуставного кровотечения, который может отличаться от <1 года до около 6 лет, медианный возраст составляет около 2 лет.⁵⁰ Согласно нескольким исследованиям, возраст при первом внутрисуставном кровотечении прогнозирует фенотип кровотечений пациента в последующие годы, это отражается в объёме ежегодного потребления фактора свёртывания и уровне развития артропатии. Пациенты, у которых первое внутрисуставное кровотечение наступило в более старшем возрасте, нуждаются в меньшем количестве препаратов и меньше страдают от артропатии.⁵⁰⁻⁵³

ТАБЛИЦА 6 – 8 Базовые требования для эффективной профилактики

- Надежные и бесперебойные поставки средств профилактики (концентратов фактора свертывания и/или нефакторных лекарственных препаратов)
- Постоянный профессиональный контроль (клинический или лабораторный) проводимой профилактики и ее эффективности
- Лечение на дому, желательное проводимое самим пациентом или ухаживающим за ним лицом
- Правильное понимание пациентом плюсов профилактики
- Надлежащее соблюдение пациентом режима профилактики

6.8 | Соблюдение режима лечения и обучение пациента/ухаживающего лица

- Несмотря на все преимущества профилактического лечения, следование такому терапевтическому режиму традиционно вызывает значительные сложности. Сниженную приверженность к профилактике объясняют многими причинами, основной из которых, скорее всего, является бремя частого внутривенного введения КФС. Такой режим приводит к затрудненному венозному доступу (особенно у маленьких детей, но еще и у пожилых людей со значительной артропатией и, возможно, пропадающими венами) и вызывает сопротивление со стороны ребенка/семьи традиционной профилактике, занимающей много времени.
- Еще одна причина неполного следования режиму лечения заключается в самой природе профилактики: она призвана предотвращать гемофилические осложнения, отсроченные по времени. Возможно, что пациент/ухаживающие лица не осознают отдаленных последствий гемофилии при отсутствии профилактического лечения в детстве и не понимают плюсов профилактики.⁵⁴ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Переход из педиатрической медицинской системы во взрослую».)
- Ослабление приверженности профилактическому лечению приводит к снижению его эффективности. В крайних случаях это заканчивается прекращением профилактики и ставит пациента под значительную угрозу кровотечения. Проблема снижения приверженности наблюдается как в обеспеченных странах, так и в странах с более ограниченными ресурсами.
- При использовании КФС со стандартным периодом полувыведения (СПП) пропуск или запоздалое введение дозы препарата сразу же повышает риск кровотечения; таким образом пропуск/запоздалое введение дозы становятся причиной значительного количества прорывных кровотечений.⁶ При использовании КФС с УПП последствия пропущенной дозы могут быть даже хуже; однако у таких

препаратов гораздо длиннее период, в течение которого доза все-таки будет запоздалой, а не пропущенной.

- КФС с УПП могут усиливать приверженность лечению, поскольку вводятся реже и в более удобное время (вечером, а не по утрам; в выходные, а не в будни). Это особенно относится к некоторым концентратам свертывания FIX с УПП.
- Эмицизумаб, который можно вводить 1 раз в одну, две или 4 недели, должен еще активнее способствовать улучшению приверженности к лечению (этот аспект следует изучить). Воздействие других препаратов нефакторной терапии на соблюдение режима лечения – если после доказанной эффективности и безопасности они будут доступны для пациентов – также нуждается в изучении.
- Профилактическая терапия требует усилий от всех участников процесса. В ее основе лежит непрерывное обучение и консультирование пациента/лица, осуществляющего уход. Команда медиков в центре лечения гемофилии играет ключевую роль, наставляя пациента/его семью в вопросах профилактики, информируя о важности заполнения бумажного или электронного дневника кровотечений с указанием введенного фактора или других препаратов, а также объясняя необходимость следовать плану лечения.
- Основным элементом профилактики всегда было обучение пациентов/семьи внутривенному введению препаратов у себя дома; это называется «лечением на дому». (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Лечение на дому».)
- Регулярные осмотры в центре лечения гемофилии на протяжении всей жизни важны для совместного анализа плана профилактического лечения, в том числе и типа препарата, его дозы, частоты с соответствующей коррекцией по весу пациента, характеру кровотечений и прочих факторов.
- Вышеперечисленные требования являются обязательными для эффективной профилактики. Прочие требования эффективной профилактики приводятся в таблице 6-8.

Рекомендация 6.8.1:

- При тяжелом фенотипе гемофилии А или В у пациентов, находящихся на профилактическом лечении, ВФГ рекомендует обучать пациентов/ухаживающих за ними лиц вовремя и точно регистрировать эпизоды кровотечения и проведенное лечение. Такие пациенты должны наблюдаться в центрах лечения гемофилии.

6.9 | Финансовые аспекты профилактического лечения

- Препараты КФС, как правило, были и являются достаточно дорогими, и обычно именно на них приходилось и приходится более 90% расходов в лечении гемофилии. На определенном историческом этапе это выразилось в том, что в краткосрочной перспективе профилактика обходится гораздо дороже эпизодической заместительной терапии фактором.
- На стоимость профилактического лечения очень влияет стоимость КФС и интенсивность (частота + доза) его введения.

- В долгосрочной перспективе часть расходов на рано начатую регулярную профилактику можно компенсировать сокращением медицинских расходов на взрослого пациента благодаря лучшей сохранности суставов, которая снижает гемартрозы и другие гемофилические кровотечения. Следовательно, с течением лет будет меньше посещений больницы и госпитализаций. Помимо этого, снижается или снимается необходимость дорогостоящих ортопедических операций в будущем.
- И, наоборот, прямые расходы на эпизодическую терапию с течением времени возрастают, т.к. многочисленные суставные кровоизлияния разрушают суставы и увеличивают подверженность кровотечениям. Это зачастую приводит к большей потребности в эпизодических инфузиях КФС и в ортопедических операциях в последующие годы.
- Отсутствие профилактического лечения у пациентов с гемофилией приводит к долгосрочным непрямым потерям для самого человека и для общества. Сюда относятся пропуски в учебе и на работе, а также ограниченные возможности трудоустройства взрослых с гемофилической артропатией.
- Разработка новых средств лечения при гемофилии, вероятнее всего, будет иметь значительные экономические последствия. История показывает, что появляющиеся новые средства обычно вначале стоят дороже, чем уже существующие «предшествующие препараты».
- Однако при этом они часто вызывают падение цен на «предшествующие препараты». Это может привести к большему распространению профилактики (и, возможно, высокодозной профилактики) «предшествующими» КФС, где сниженная цена способна сделать традиционную профилактику значительно более приемлемой по стоимости и гораздо обширнее.
- Более того, во многих странах вышли на существенное снижение цен на КФС благодаря проведению национальных и региональных тендеров.⁵⁵

6.10 | Профилактика низкими дозами у пациентов с ограниченным доступом к КФС

- Вот уже два десятилетия профилактика является стандартом лечения в наиболее обеспеченных ресурсами странах, но редко проводится в странах с ограниченными ресурсами, так как превышает финансовые возможности страны при традиционно используемых дозах.⁵⁶ Ряд проведенных в начале 2000-ых годов наблюдательных исследований продемонстрировал преимущества низкодозной профилактики (т.е. снижение кровотечений и большую сохранность суставов здоровыми) по сравнению с эпизодической заместительной терапией фактором; при этом без радикального увеличения стоимости.^{20,57} Как следствие, было признано, что низкодозная профилактика тоже должна стать предпочтительным методом лечения пациентов даже в странах с ограниченными ресурсами на здравоохранение.

- Демонстрация преимуществ режимов низкодозной профилактики над эпизодическим лечением может стать важным шагом в убеждении вовлеченных сторон в странах с ограниченными ресурсами в необходимости постепенного перевода пациентов с гемофилией с эпизодической терапии на профилактику.^{20,43-46,58,59}
- Касательно стран с ограничениями в системе здравоохранения, которые, возможно, будут вводить профилактику постепенно, ВФГ придерживается позиции, что наиболее важно начинать профилактику у детей младшего возраста. Предотвратив образование суставов-мишеней, можно получить существенные долгосрочные плюсы от здоровых суставов.

Рекомендация 6.10.1:

- Для пациентов с тяжелым фенотипом гемофилии А или В в странах с ограничениями в системе здравоохранения ВФГ все-таки настоятельно рекомендует проведение профилактического лечения (даже если единственным вариантом является использование низких доз фактора) по сравнению с эпизодическим лечением фактором. Это позволит уменьшить количество гемартрозов и прочих спонтанных и прорывных кровотечений и будет способствовать лучшему сохранению функции суставов.

6.11 | Новые определения профилактики

- С появлением эмицизумаба и, потенциально, других нефакторных лекарственных препаратов в будущем – включая КФС с УПП (особенно с УПП у FIX), необходимы новые определения профилактики. Современные определения профилактики должны охватывать широкий диапазон гемостатических препаратов с разными механизмами действия и способами введения.
- ВФГ предлагает дать новое определение профилактики, исходя из результата, а не на основании доз терапевтических средств или времени начала схемы лечения. Например, следующее: регулярное применение гемостатического(-их) препарата(-ов) с целью предотвращения кровотечений у лиц с гемофилией, позволяющее им вести активную жизнь и достигать качества жизни, сопоставимого с людьми без гемофилии.

6.12 | Вопросы для дальнейшего научного изучения

- В будущем профилактика поставит новые непростые вопросы, которые потребуют научного изучения, в том числе:
 - как оценить фармакодинамический эффект и фармакокинетику новых препаратов, учитывая, что у них мониторинг сложнее, чем простое измерение уровней FVIII или FIX;
 - как оценить интенсивность профилактики эмицизумабом и, потенциально, другими препаратами

- шунтирующего действия, особенно учитывая существующие сложности с мониторингом подобных препаратов;
- как лечить прорывные кровотечения и проводить хирургические вмешательства у пациентов, получающих профилактическое лечение эмицизумабом и, возможно, другими нефакторными препаратами;
 - как лучше отслеживать краткосрочные и долгосрочные клинические результаты и нежелательные явления таких новых препаратов, связанные с не возникавшими ранее результатами или нежелательными явлениями;
 - как подходить к появлению ингибиторов (традиционно самой большой угрозе при лечении гемофилии) и к их элиминации при наличии эмицизумаба и, потенциально, других шунтирующих препаратов;
 - как подобрать наилучший гемостатический препарат или сочетание препаратов индивидуально для каждого пациента

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535-544.
13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol.* 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99(7):2337-2341.
15. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105(4):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015;21(4):444-450.
20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol.* 2015;169(6):777-786.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia.* 2019;25(5):e334-e335.
25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood.* 2013;122(7):1129-1136.
26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood.* 2017;129(17):2368-2374.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(4):e276-e281.
29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(8):864-871.
30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med.* 2013;369(24):2313-2323.
31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016;127(14):1761-1769.
32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia.* 2018;24(6):911-920.
33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.
34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor

- IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
35. Chowdhary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
 36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
 37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
 38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.
 39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
 40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
 41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
 42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
 43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
 44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
 45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34.
 46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.
 47. WAPPS-Hemo Research Network. *WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo)*. WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
 48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
 49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
 50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
 51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
 52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
 53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
 54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
 55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
 56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
 57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396
 58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
 59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

7 Лечение кровотечений различной локализации

Johnny Mahlangu¹ (Джонни Махлангу) | Gerard Dolan² (Джерард Долан) | Alison Dougall³ (Элисон Дугалл) | Nicholas J. Goddard⁴ (Николас Дж. Годдард) | Enrique D. Preza Hernández⁵ (Энрике Д.Преза Эрнандес) | Margaret V. Ragni⁶ (Маргарет В. Рагни) | Bradley Rayner⁷ (Брэдли Рейнер) | Jerzy Windyga⁸ (Джерзи Виндига) | Glenn F. Pierce⁹ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹⁰ (Алок Шривастава)

¹ Факультет молекулярной медицины и гематологии, Витватерсрандский университет, Национальная медицинская лабораторная служба, Йоханнесбург, ЮАР

² Больницы Гая и Святого Фомы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания

³ Факультет специализированной детской и взрослой стоматологии, Школа стоматологии, Дублинский Тринити-Колледж, Дублинская университетская стоматологическая клиника, Дублин, Ирландия

⁴ Отделение травматологии и ортопедии, Королевская общедоступная клиническая больница «Royal Free», Лондон, Великобритания

⁵ Мехико, Мексика

⁶ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, Медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США

⁷ Кейптаун, ЮАР

⁸ Отделение гемостатических нарушений и терапии, Лаборатория гемостаза и метаболических нарушений, Институт гематологии и трансфузиологии, Варшава, Польша

⁹ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹⁰ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллур, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КСР - «консенсусные рекомендации»

7.1 | Введение

- Основными клиническими признаками гемофилии являются длительные спонтанные и/или вызванные травмой геморрагии (кровотечения/кровоизлияния). Чаще всего кровоизлияния происходят в различные отделы опорно-двигательного аппарата. Преимущественно - в крупные синовиальные соединения (т.е. в голеностопный, коленный, локтевой суставы), и часто – в плечевой, запястный и тазобедренный суставы. Также распространены гемофилические кровоизлияния в мягкие мышечные и слизистые ткани, и менее распространены кровоизлияния в другие мягкие ткани, в мозг и во внутренние органы. Без надлежащего лечения такие внутренние кровотечения могут вызвать серьезные осложнения или даже стать жизнеугрожающими.
- Симптомы кровотечения или склонность к ним зависят от степени тяжести гемофилии и от уровня активности фактора свертывания у пациента.
- Лица с легкой формой гемофилии не обязательно испытывают аномальные либо длительные кровотечения, которые требуют заместительной терапии факторами свертывания. Заболевание может обнаружиться при серьезной травме или в ходе хирургической операции. У лиц с среднетяжелой гемофилией могут периодически происходить спонтанные кровотечения и/или длительные кровотечения в случае незначительных травм и при хирургических вмешательствах. (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – таблица 2-1. «Соотношение тяжести кровотечений и уровня фактора свертывания».)
- По общему правилу, основным средством для лечения геморрагического эпизода у пациента с тяжелой гемофилией является незамедлительная заместительная терапия концентратами фактора и реабилитация. Однако различные типы кровотечений и их анатомическая локализация могут потребовать более специализированного лечения с принятием дополнительных мер. В этой связи при лечении кровотечений определенной локализации важно консультироваться с соответствующими специалистами (информация и рекомендации касательно кровоизлияний в мышцы и острых/хронических осложнений, связанных с кровоизлияниями в различные отделы опорно-двигательного аппарата - см. главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата» – «Кровоизлияния в мышцы»).
- В лечении геморрагии конкретной локализации ставится задача не только пролечить кровотечение, но также предотвратить его рецидив, ограничить осложнения и восстановить ткань и/или функцию органа до состояния перед кровотечением.
- Первым шагом будет правильно диагностировать место кровотечения, что может потребовать сочетания клинической оценки, лабораторного исследования и методов визуализации.
- В большинстве случаев помощи при гемофилии лечебное вмешательство может предшествовать диагностическому обследованию пациента. Цель раннего вмешательства состоит в ограничении размера кровотечения и в уменьшении его последствий.
- Количество используемого гемостатического препарата для лечения кровотечения и продолжительность его применения зависят от локализации и тяжести кровотечения.
- Все больше пациентов с гемофилией А получают эмицизумаб в качестве профилактического лечения. Этот препарат не предназначен для лечения острых геморрагических

эпизодов или прорывных кровотечений (когда кровотечение происходит на фоне профилактического лечения в период между введением доз).

- При прорывных кровотечениях пациентам без ингибитора, получающим эмицизумаб, следует делать инфузию фактора VIII (FVIII) в дозах, при которых ожидается восстановление гемостаза. На сегодняшний день при использовании такого подхода не сообщалось о случаях тромбоза или тромботической микроангиопатии.¹
- Пациентов с ингибиторной формой гемофилии, получающих эмицизумаб, при возникновении острого кровотечения следует лечить рекомбинантным активированным фактором VIIa (rFVIIa) в дозах, при которых ожидается восстановление гемостаза. При прорывных кровотечениях у пациентов с ингибиторами, принимающих эмицизумаб, нужно избегать применения активированного концентрата протромбинового комплекса (aPCC=aКПК). Там, где применения aКПК избежать невозможно, данный комплекс могут применять в сниженной дозе с внимательным наблюдением за тем, чтобы у пациента не развился тромбоз и/или тромботическая микроангиопатия.²
- Пациентов с ингибиторной гемофилией, не получающих эмицизумаб, следует лечить стандартными дозами рекомбинантного rFVIIa или aКПК.

Образовательная работа с пациентом/ухаживающим лицом

- Большая часть гемофилических кровотечений случается вне центров лечения гемофилии, поэтому постоянная образовательная работа с пациентом/ухаживающими лицами является неотъемлемой частью лечения геморрагии.
- Важно, чтобы медработники проводили образовательную работу с пациентами и ухаживающими за ними лицами по следующим темам: как распознавать и лечить кровотечения; как заботиться о себе и оказывать себе медицинскую помощь при таком заболевании; каковы потенциальные риски кровотечения и осложнения, связанные с различными ситуациями и на разных этапах жизни человека (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Лечение на дому» – «Самостоятельное лечение».)
- В образовательную работу с пациентами/ухаживающими лицами следует включать инструктаж об ограничениях применения и о потенциальных побочных действиях гемостатических препаратов и о том, когда нужно обращаться к медикам за рекомендацией и за дальнейшей медицинской помощью.

7.2 | Кровоизлияния в суставы

- Начало кровоизлияния в сустав, по опыту пациентов, зачастую ощущается благодаря предвестникам («ауре»³), которые описываются как покалывание и стеснение внутри сустава и появляются до манифестации клинических признаков. Кровоизлияние в сустав (гемартроз) определяется как эпизод, характеризующийся любым сочетанием нижеперечисленного³:

- увеличение сустава в объеме или растущее ощущение потепления кожи в месте над суставом;
- нарастающая боль;
- прогрессирующее уменьшение объёма движения или трудности в работе конечности по сравнению с исходным уровнем.
- Потеря объёма движения при кровоизлияниях в сустав затрагивает как сгибание, так и разгибание.

Заместительная терапия факторами свертывания крови

- Лечение острого гемартроза направлено на незамедлительную остановку кровоизлияния. В идеальном случае препарат вводится, как только пациент заподозрил кровотечение и до начала выраженного опухания, потери функции сустава или возникновения боли.⁴
- Концентрат фактора свертывания крови (КФС) должен вводиться безотлагательно в дозе, достаточной для поднятия активности фактора до уровня, позволяющего остановить кровотечение.⁵⁻⁸ (См. таблицу 7-2.)
- При острых состояниях в оценке кровотечения учитываются кровотечения в анамнезе, физический осмотр и оценка боли. Для проведения оценки на раннем этапе гемартроза полезным инструментом может стать ультразвуковое исследование.⁵
- Ответом пациента на лечение станет уменьшение боли и опухания, а также расширение диапазона движения в данном суставе. Для оценки ответа на лечение при остром гемартрозе рекомендуем пользоваться определениями из таблицы 7-1.³

Рекомендация 7.2.1:

- При тяжелом гемартрозе пациентам с гемофилией должна незамедлительно проводиться заместительная терапия путем внутривенной(-ых) инфузии(-ий) концентрата фактора свертывания до прекращения кровотечения. **КР**

Рекомендация 7.2.2:

- При внутрисуставных кровоизлияниях средней или лёгкой степени пациентам необходимо сделать 1 внутривенную инфузию концентрата фактора свертывания. При необходимости – в зависимости от исхода кровоизлияния – инфузию повторяют по клиническим показаниям. **КР**
- При продолжении кровотечения в течение следующих 6-12 часов необходимо пересмотреть и принять план оценки, в который входит дальнейшая диагностика (т.е. анализы активности фактора) и/или интенсификация заместительной терапии фактором.
- В зависимости от ответа на первую дозу, далее - для полной нормализации - возможно введение последующей(-их) дозы/доз препарата(-ов) через 12 часов после начальной нагрузочной дозы при гемофилии А (если используется препарат FVIII со стандартным периодом полувыведения) или через 24 часа при гемофилии В (если используется препарат фактора IX [FIX] со стандартным периодом полувыведения).⁷ (См. таблицу 7-2.)

ТАБЛИЦА 7 -1 Ответ на лечение. Определения.

Отличный	• Полное освобождение от боли и/или полное исчезновение признаков продолжающегося кровоизлияния в течение 8 часов после первой инфузии; при этом не потребовалось проводить какую-либо заместительную терапию фактором в течение 72 часов с момента начала кровотечения.
Хороший	• Существенное облегчение боли и/или регресс признаков кровоизлияния в течение приблизительно 8 часов с момента однократной инфузии; однако потребовалось более 1 дозы заместительной терапии фактором в течение 72 часов до полного прекращения кровотечения.
Умеренный	• Умеренное снижение боли и/или постепенный регресс признаков кровоизлияния в течение приблизительно 8 часов после начальной инфузии; однако потребовалось более 1 инфузии на протяжении следующих 72 часов, а полного прекращения кровотечения не наступило.
Отсутствует	• Улучшений нет или они минимальны, или состояние ухудшается в течение приблизительно 8 часов после начальной инфузии.

Пояснение: Вышеприведённые определения ответа на лечение при острых геморрагиях касаются ситуации лечения препаратами со стандартным периодом полувыведения у лиц с неингибиторной формой гемофилии. Эти определения могут потребовать модификации для пациентов с ингибиторной формой гемофилии, получающих препараты шунтирующего действия в качестве гемостатического прикрытия, а также для пациентов, применяющих концентраты факторов с удлинённым периодом полувыведения. Модификации могут потребоваться для исследований, в которых пациенты априори получают мультидозные инфузии концентратов факторов свертывания для купирования кровоизлияний в суставы/мышцы в рамках программы расширенного эпизодического лечения. Таблица адаптирована из источника: Бланшет и др. (Blanchette et al.) (2014).³

- Необходимость дальнейшего введения дозы пролонгированных FVIII или FIX (т.е. с удлинённым периодом полувыведения) также зависит от периода полувыведения конкретного препарата.
- После первоначального ответа на гемостатическое лечение (от умеренного до отличного) новое кровоизлияние будет классифицировано как кровотечение, если произойдет через 72 часа после окончания лечения исходного кровотечения, в отношении которого проводилось лечение.³
- Сустав-мишень (пораженный сустав) – это сустав, в который произошло три или более спонтанных кровоизлияний в течение 6-ти последовательных месяцев.³
- При сохранении симптомов и признаков кровотечения, несмотря на обычно действенные и достаточные вмешательства, необходимо рассмотреть вариант наличия ингибиторов или альтернативных диагнозов, таких как: септический артрит или перелом. (См. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания».)

Лечение боли

- Острые гемартрозы могут сопровождаться сильной болью, в лечении которой главными элементами являются быстрое введение концентрата фактора и действенное обезболивание.
- При гемофилии применяются следующие болеутоляющие средства: парацетамол/ацетаминофен, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (но не другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), трамадол или опиоиды.⁹⁻¹¹ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Обезболивание».)
- Многим пациентам может потребоваться обезболивание опиоидными препаратами. Любое применение опиоидов должно проходить под руководством специалиста по обезболиванию, поскольку даже действия с благими намерениями могут привести к зависимости от лекарственного препарата.

- Длительное применение опиоидных анальгетиков должно проходить под тщательным наблюдением; однако желательно его вообще избегать по причине хронического характера эпизодов кровотечений у лиц с гемофилией и из-за риска развития зависимости от лекарственного средства.
- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Обезболивание».

Рекомендация 7.2.3:

- У больных гемофилией с гемартрозом сила болевого синдрома оценивается и отслеживается согласно «Шкале оценки боли ВОЗ» (Всемирной организации здравоохранения). **КР**

Рекомендация 7.2.4:

- При болезненных гемартрозах пациенты с гемофилией должны получать болеутоляющие средства в соответствии с интенсивностью боли. **КР**

Рекомендация 7.2.5:

- Лечение сильной боли у пациента с гемофилией должно включать опиоидные препараты исходя из клинических симптомов и продолжаться до того момента, когда пациент сможет спокойно переносить нагрузку или максимально использовать сустав без каких-либо болевых ощущений. **КР**

Адьюнктивная терапия

- Основным компонентом в симптоматическом лечении гемартрозов являются действия по схеме RICE (по английским словам: «rest» - покой, «ice» - лед, «compression» - сдавливание (компрессия), «elevation» - приподнятое положение). При гемофилии при таком подходе помощь подразумевает еще и обездвиживание. И тогда часто рекомендация звучит как «PRICE», включая концепцию «защиты» (protection)

травмированной зоны. Сдавливание способно снизить риск повторного кровотечения. Однако затяжной покой может негативно сказаться на функции сустава из-за ослабления мышц. В связи с этим слово «rest» (покой) в аббревиатуре заменяется на «optimal loading» (оптимальная нагрузка), превращая название подхода в POLICE. Подход призывает врачей находить баланс между покоем, ранней иммобилизацией и весовой нагрузкой с целью предотвратить нежелательные осложнения, вызываемые обездвиживанием, и в то же время минимизировать повторные кровотечения, которые могут привести к синовиту и поражению хряща.¹²

- Было продемонстрировано, что прикладывание льда снижает острую боль при гемартрозе. Однако высказывались мнения, что снижение температуры внутри сустава может мешать процессу коагуляции в острой фазе повреждения тканей.^{13,14} Допустимым считается прикладывать лёд без прямого контакта с голой кожей на промежутки по 15-20 минут непосредственно вскоре после кровоизлияния. Однако такой период времени не должен продолжаться дольше 6 часов.¹³ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Адьюнктивная терапия».)
- При внутрисуставном кровотечении наиболее удобным положением обычно является полусогнутое, а любая попытка его изменить зачастую усиливает боль.¹⁵
- В зависимости от того, в какой сустав произошло кровоизлияние, приподнятое положение травмированного сустава – при условии удобства и переносимости – может способствовать уменьшению связанного с гемартрозом опухания.¹³
- При кровоизлиянии в тазобедренный, коленный или голеностопный сустав рекомендуется покой, а при кровоизлиянии в локтевой, плечевой или запястный сустав – поддерживающая повязка. Это позволит обездвижить сустав с тяжелым кровотечением до тех пор, пока боль не пройдет.
- Как только боль и отек начнут спадать, пациент может поменять положение пострадавшего сустава с «покоя» на «функционирование», осторожно и постепенно повышая его подвижность.
- После кровоизлияний в тазобедренный, коленный или голеностопный сустав пациентам запрещено нагружать конечность до тех пор, пока объем движения в суставе и его функция не восстановятся до уровня, предшествовавшего кровоизлиянию, и пока не пройдут острая боль и симптомы воспаления. Рекомендовано избегать весовой нагрузки на конечность в течение 1 недели; пользуясь средствами опоры при ходьбе (например, костылями, ходунками), помогать постепенному увеличению нагрузки под руководством инструктора ЛФК (который входит в многопрофильную команду и обладает опытом восстановления опорно-двигательного аппарата после кровоизлияния).¹³ Боль также может использоваться как ориентир в вопросах возобновления нагрузки на конечность.
- Перечисленные вспомогательные мероприятия не прекратят кровоизлияния в суставы, но способствуют лечению и снижению симптомов боли и воспаления.⁷
- Также см. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Адьюнктивная терапия».

Рекомендация 7.2.6:

- Гемартроз у пациентов с гемофилией лечится на основе подхода RICE (покой, лед, сжатие и приподнятое положение) в дополнение к заместительной терапии фактором свертывания.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ признает, что в некоторых регионах мира подход RICE может быть единственным вариантом для начала лечения или же наилучшим доступным лечением из-за отсутствия достаточных поставок КФС или других гемостатических препаратов. **КР**

Рекомендация 7.2.7:

- При гемартрозе пациентам с гемофилией следует избегать весовой нагрузки до тех пор, пока симптоматика не улучшится настолько, что пациент сможет спокойно переносить весовую нагрузку без значительной боли. **КР**

Рекомендация 7.2.8:

- У пациентов с гемофилией период применения опиоидных обезболивающих препаратов для купирования боли должен быть как можно короче. **КР**

Лечебная физкультура и реабилитация

- Лечебная физкультура (ЛФК) и реабилитация при лечении пациентов с гемофилией означают упражнения на развитие гибкости и силы, проприцептивное/сенсомоторное переобучение, упражнения на равновесие и функциональный тренинг для восстановления или сохранения функций суставов и мышц.¹⁶
- Для достижения значительного успеха необходимо сначала провести тщательную оценку острого кровоизлияния в сустав, после чего назначить индивидуализированную лечебную физкультуру, соответствующую клинической ситуации конкретного пациента.¹⁶
- В идеале ЛФК следует проводить под соответствующим прикрытием либо фактором, либо гемостатическим препаратом. При отсутствии гемостатического прикрытия ЛФК нужно применять с осторожностью, продумывая вводимые упражнения.
- В течение всех занятий ЛФК важно внимательно следить за состоянием пострадавшего сустава для оценки необходимости использования гемостатических препаратов и предотвращения повторного кровоизлияния.^{7,17}
- В реабилитацию должны входить как активные, так и пассивные упражнения на восстановление объема движения.
- Пациенту следует продолжать активные упражнения и тренировки проприцепции до полного восстановления объема движения и функции на уровне, предшествовавшем кровоизлиянию, и до исчезновения признаков острого синовита.¹⁸

Рекомендация 7.2.9:

- При гемартрозе пациентам с гемофилией следует приступать к занятиям ЛФК под прикрытием фактора свертывания сразу же после прекращения болевого синдрома. **КР**

Рекомендация 7.2.10:

- При гемартрозе у пациентов с гемофилией цель ЛФК состоит в возвращении функции сустава на уровень, предшествовавший кровоизлиянию. **КР**

Артроцентез (пункция сустава)

- Артроцентез (удаление крови из сустава) может рассматриваться для пациентов с гемофилией, испытывающих длительные и ухудшающиеся симптомы кровотечения, включая:
 - напряженный и болезненный гемартроз без признаков улучшения в течение 24 часов после первоначальной инфузии (это особенно касается кровоизлияний в тазобедренный сустав из-за его анатомических особенностей); или
 - клинические подозрения на инфекцию/септический артрит.^{7,19,20}
- При непрекращающемся кровоизлиянии вопреки адекватной заместительной терапии фактором в качестве возможной причины необходимо рассмотреть ингибиторы. Наличие ингибиторов следует оценить до выполнения артроцентеза.
- При проведении этой процедуры у пациентов с ингибиторной формой гемофилии для гемостатического прикрытия следует использовать другие соответствующие гемостатические препараты, согласно необходимости.⁷ (см. «Лечение кровотечений» в главе 8 «Ингибиторы к фактору свертывания»)
- Артроцентез всегда проводится в строго стерильных условиях, чтобы не допустить занесения инфекции в сустав.
- При наличии показаний артроцентез проводится только при условии прикрытия фактором. При этом уровни активности фактора должны составлять не менее 30-50 МЕ/дл и удерживаться в течение 48-72 часов. Артроцентез нельзя проводить, если условия не позволяют обеспечить такое прикрытие фактором (или эквивалентное прикрытие другими гемостатическими препаратами).²¹
- Для процедуры используется игла с широким просветом (не менее 16-го калибра). После выполнения артроцентеза сустав обездвиживают с помощью умеренного сдавливания. Весовую нагрузку на такой сустав необходимо ограничивать до тех пор, пока оставшаяся в нем кровь не будет поглощена, или пока отсутствие боли не позволит движение.
- После артроцентеза обязательно начинают ЛФК и реабилитацию под внимательным наблюдением.
- См. также главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

Рекомендация 7.2.11:

- При обращении пациентов с неингибиторной гемофилией, получающих заместительную терапию фактором, с жалобами на кровоизлияние в сустав и непроходящую боль, артроцентез рекомендован только при наличии напряженного болезненного гемартроза или при подозрении на наличие инфекции. Рутинное проведение пункций не рекомендуется.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Во многих медицинских учреждениях артроцентез не является обычной практикой из-за опасений занести инфекцию в сустав. **КР**

7.3 | Кровоизлияния в центральную нервную систему и внутричерепные

- Любые травмы головы (подтвержденные или подозреваемые), значительные головные боли (включая головную боль, продолжающуюся несколько часов) и, в некоторых случаях, сонливость должны рассматриваться как возможные внутричерепные кровоизлияния. Внезапная острая боль в спине может быть симптомом кровоизлияния в спинномозговой канал.
- В случае серьезной травмы головы или клинического подозрения на кровоизлияние в центральную нервную систему и/или внутричерепное кровоизлияние следует немедленно провести лечение инфузией КФС, не дожидаясь дальнейшего развития симптомов, лабораторного анализа или рентгенологической оценки.

Рекомендация 7.3.1:

- Пациентам с гемофилией при подозрении на кровоизлияние в центральную нервную систему или с симптомами кровотечения необходимо сразу же проводить заместительную терапию фактором, до выполнения диагностики. **КР**
- Необходимо незамедлительно выполнить соответствующую заместительную терапию фактором свертывания сразу же после серьезной травмы или появления симптомов, до проведения любого другого вмешательства, и поддерживать уровень фактора до установления причины. При подтверждении кровоизлияния продолжать удерживать необходимый уровень фактора еще 10-14 дней.^{22,23} (См. таблицу 7-2.)
- Требуется немедленное медицинское обследование и госпитализация, включая компьютерное томографическое (КТ) сканирование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, а также срочная консультация у невролога.^{24,25} У детей возможен вариант ультразвукового исследования.

Рекомендация 7.3.2:

- Пациентам с гемофилией при подозрении на потенциально жизнеугрожающее кровоизлияние в центральную нервную систему заместительная терапия фактором проводится немедленно - до выполнения диагностики - и продолжается до прекращения кровотечения.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Пациентам с гемофилией, прошедшим лечение кровоизлияния в центральную нервную систему, для предотвращения рецидива рекомендуется вторичная профилактика. **КР**

- Внутрочерепное кровотечение может быть показанием для назначения вторичной профилактики (краткосрочная профилактика на 3-6 месяцев либо даже пожизненно), особенно когда присутствует достаточно высокий риск рецидива кровоизлияния (например, при наличии вируса иммунодефицита человека [ВИЧ]).^{22,26,27}

7.4 | Кровоизлияния в области шеи/горла

- Причиной кровоизлияний в области шеи или горла может стать местная патология, травма или сильный кашель. Признаками этих кровотечений могут быть опухание или боль. Такое состояние требует срочной медицинской помощи, поскольку может привести к нарушению проходимости дыхательных путей. При необходимости следует слегка приподнять голову пациента, чтобы снизить обструкцию дыхательных путей, вызванную кровотечением.
- При значительной травме или симптомах кровотечения в области шеи и горла необходимо незамедлительно поднять уровень активности фактора пациента с помощью КФС, не допуская возможных задержек при ожидании полной диагностики. (См. таблицу 7-2.)
- Требуется немедленная госпитализация и медицинская оценка специалистом-отоларингологом.²⁸
- Защитные уровни фактора должны поддерживаться до прекращения симптомов.²⁸⁻³⁰ (См. таблицу 7-2.)

Рекомендация 7.4.1:

- Пациентам с гемофилией при кровотечениях в области шеи или горла незамедлительно проводится заместительная терапия фактором свертывания и выполняется оценка необходимости интенсивной терапии. **КР**

Рекомендация 7.4.2:

- Пациентам с гемофилией при кровотечениях в области шеи или горла (включая травму языка) заместительную терапию фактором свертывания следует продолжать до исчезновения симптомов кровотечения. **КР**
- Для предотвращения кровоизлияний в ротовой полости у пациентов с тяжелым тонзиллитом рекомендуется проводить профилактику с помощью КФС, десмопрессина ([DDAVP] – для пациентов с легкой и среднетяжелой гемофилией А) или антифибринолитиков (эпсилон-аминокапроновая кислота [ЭАКК] и транексамовая кислота) в дополнение к бактериологическому посеву и лечению соответствующими антибиотиками.

Рекомендация 7.4.3:

- При кровотечениях в области шеи или горла у пациентов с гемофилией и локализованным инфекционным процессом необходимо начинать лечить кровоизлияние антифибринолитиками, а инфекцию – антибиотиками. **КР**

7.5 | Желудочно-кишечные/брюшинные кровотечения

- Острые кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут проявляться кровавой рвотой, кровянистым стулом (наличие неизменной крови в кале) или меленой.
- У пациентов с заболеваниями печени первым признаком кровотечения из ЖКТ может стать печеночная энцефалопатия, поскольку больная печень перестает справляться с высокой белковой нагрузкой, вызванной ЖКТ кровотечением.
- Любой признак кровотечения из ЖКТ и/или острого кровотечения в брюшной полости требует немедленной медицинской оценки. Все пациенты с кровотечениями из ЖКТ нуждаются в госпитализации

Рекомендация 7.5.1:

- При желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов с гемофилией нужно незамедлительно повысить уровень активности фактора, а также установить и пролечить причину кровотечения. **КР**
- Кровотечения из ЖКТ должны лечиться заместительной терапией фактором свертывания максимально быстро после травмы и/или начала ранних симптомов с целью поднять уровень активности фактора в организме пациента. Уровни фактора поддерживаются до прекращения кровотечения, а его этиология устанавливается.^{31,32} (См. таблицу 7-2.)

Рекомендация 7.5.2:

- Пациентам с гемофилией при кровотечениях из ЖКТ необходимо прописывать антифибринолитики. **КР**
- Антифибринолитики зачастую являются эффективной адъюнктивной терапией как при гемофилии А, так и при гемофилии В. У некоторых пациентов возможно с осторожностью одновременно применять антифибринолитики с аКПК или концентратом протромбинового комплекса (КПК).
- Причина возникновения кровотечения лечится согласно показаниям.
- Необходимо регулярно контролировать уровни гемоглобина и при необходимости лечить анемию или шок. При падении уровней гемоглобина эндоскопическое исследование проводится по клиническим показаниям у любого пациента. При кровотечении из ЖКТ предпочтительным методом исследования является эндоскопический.
- У пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени необходимо контролировать уровень аммиака. Им также нужно начать лечение лактулозой или аналогичным препаратом для предотвращения клинической энцефалопатии.

Рекомендация 7.5.3:

- При желудочно-кишечном кровотечении пациентам с гемофилией показано проведение эндоскопических и рентгенологических визуализирующих исследований для выявления всех участков кровотечения. **КР**

Рекомендация 7.5.4:

- При желудочно-кишечном кровотечении у пациентов с гемофилией должен регулярно контролироваться уровень гемоглобина. **КР**
- Острое кровотечение в брюшной полости (включая забрюшинное) может проявляться болью и вздутием в животе. Такое кровотечение могут ошибочно принять за целый ряд инфекционных или хирургических заболеваний. Оно также может выглядеть как паралитическая непроходимость кишечника.
- Брюшные кровотечения требуют немедленного лечения с целью поднять уровни активности факторов у пациента и удерживать их до выяснения причины (этиологии заболевания).
- Выполняется клиническая оценка пациента, которая включает физикальный осмотр, оценку болевого синдрома, а также сбор анамнеза, в том числе истории кровотечений. УЗИ и/или компьютерная томография могут выявить локализацию и масштаб кровотечения.
- Правильная терапия вырабатывается в сотрудничестве с узким специалистом.²⁸⁻³⁰ (См. таблицу 7-2.)

7.6 | Почечные кровотечения

- Кровотечения в почках (почечные кровотечения) могут происходить самопроизвольно либо в результате травмы.
- Выделение крови из мочеиспускательного канала может быть первым признаком рака мочевого пузыря, особенно у пожилых пациентов.
- Симптомы могут включать боль и вздутие в животе, сильные боли в боку и спине, гематурию (кровь в моче).
- При легкой безболезненной гематурии пациентов можно лечить строгим постельным режимом и активной гидратацией (3 л/м² поверхности тела в день) с заместительной терапией фактором свертывания или без – в зависимости от существующих возможностей, в течение 48 часов при условии, что у пациента нет сопутствующей почечной или сердечной недостаточности. Во время активной гидратации следует избегать применения десмопрессина (DDAVP).³³
- Любые почечные кровотечения следует лечить как неотложные.

Рекомендация 7.6.1:

- При кровотечении из мочевыводящих путей у пациентов с гемофилией необходимо выяснить локализацию кровотечения и незамедлительно провести заместительную терапию фактором свертывания крови. **КР**

Рекомендация 7.6.2:

- При почечных кровотечениях пациентам с гемофилией должна проводиться адекватная гидратация и назначаться постельный режим до прекращения кровотечения. **КР**

- При болезненной или стойкой макроскопической гематурии важно остерегаться появления сгустков и обструкции мочевыводящих путей.^{33,34} Избегайте применения антифибринолитических препаратов.³³

Рекомендация 7.6.3:

- При почечных кровотечениях пациентам с гемофилией нельзя давать антифибринолитические препараты. **КР**

Рекомендация 7.6.4:

- При почечных кровотечениях у пациентов с гемофилией заместительная терапия фактором свертывания должна проводиться до прекращения кровотечения. **КР**
- Таких пациентов следует направлять на консультацию к урологу для оценки внутренней причины гематурии (макроскопической/макрогематурии или микроскопической гематурии), если она не проходит, или если случаются рецидивы. (См. таблицу 7-2.)

7.7 | Офтальмологические кровоизлияния

- Кровоизлияния в глаз (офтальмологические) происходят редко, если только они не связаны с глазной травмой или инфекцией.
- Глазные кровоизлияния требуют немедленного лечения с целью повысить уровень активности фактора у пациента. Уровень фактора поддерживается до выяснения этиологии кровотечения, а затем проводится соответствующее лечение при консультировании со специалистом.²⁸⁻³⁰

Рекомендация 7.7.1:

- При кровоизлиянии в глаз у пациентов с гемофилией следует незамедлительно повысить уровень активности фактора свертывания; пациент также должен быть осмотрен офтальмологом. **КР**

Рекомендация 7.7.2:

- При кровоизлиянии в глаз пациенты с гемофилией должны регулярно осматриваться медиками (физический осмотр) через каждые 6-8 часов в ходе кровоизлияния в глаз.
- Примечание: По клиническим показаниям может добавляться диагностическая визуализация. **КР**

Рекомендация 7.7.3:

- При кровоизлиянии в глаз пациенты с гемофилией должны получать лечение и находиться под наблюдением до прекращения кровотечения. **КР**
- Пациента следует незамедлительно направить на осмотр к офтальмологу. (См. таблицу 7-2.)

7.8 | Кровоизлияние в ротовую полость

- Наиболее часто кровотечения в ротовой полости вызываются удалением зуба, кровоточивостью десен (нередко из-за несоблюдения гигиены полости рта) или травмой.
- Кровоточивость десен указывает на наличие воспалительного заболевания десен (гингивита). У лиц с гемофилией это состояние можно предотвратить и вылечить. Причиной заболевания не является наследственная коагулопатия как таковая.
- Раннее направление к стоматологу и соответствующее пародонтологическое лечение и рекомендации помогут снизить кровоточивость после чистки зубов, предотвратить прогрессирование пародонтита, уменьшить вероятность ранней потери зубов и рисков, связанных с системным воздействием на весь организм.
- К другим, менее распространенным, причинам кровоизлияний в ротовой полости могут относиться: самостоятельно причиненные ранения, выпадение молочных зубов (у детей), недавняя стоматологическая операция без применения соответствующих гемостатических мер.
- При своевременном обнаружении и раннем лечении кровотечения, возникающие после выпадения молочных зубов, быстро прекращаются. Влажный марлевый тампон прижимают непосредственно к зубной лунке, удерживая давление не менее 15-30 минут. Родителям/ухаживающим лицам нужно рекомендовать, что если кровотечение не прекратится в течение 6 часов, то они должны связаться со своим центром лечения гемофилии для получения дополнительной помощи.
- Для пациентов с гемофилией рекомендуется иметь тщательно составленный план предоперационной гемостатической помощи до выполнения стоматологических операций или инвазивных стоматологических процедур с целью избежать кровоизлияний после операции.

Рекомендация 7.8.1:

- При кровотечениях в ротовой полости у пациентов с гемофилией следует выявить локализацию кровоизлияния и, по возможности, обеспечить прямое давление на эту зону и/или наложить швы. **КР**

Рекомендация 7.8.2:

- При кровотечениях в ротовой полости для пациентов с гемофилией должны в соответствующих дозах прописываться и применяться антифибринолитические препараты. **КР**
- У пациентов с гемофилией В, получающих терапию большими дозами КПК, или у пациентов с ингибиторной гемофилией, получающих аКПК, антифибринолитики следует применять с осторожностью.^{35,36}

Рекомендация 7.8.3:

- При непрекращающемся кровотечении в ротовой полости пациентам с гемофилией должна проводиться заместительная терапия фактором свертывания одновременно с локальными мерами, например, наложением швов или местным применением адреналина для остановки кровотечения. **КР**
- Пациентам с длительным кровотечением в ротовой полости следует на раннем этапе обратиться за консультацией к команде своих специалистов по лечению гемофилии с участием стоматолога или хирурга-стоматолога/челюстно-лицевого хирурга для определения источника и степени тяжести кровотечения.
- При возникновении неожиданного кровотечения после тщательно спланированной инвазивной стоматологической процедуры необходимо параллельно с лечением кровотечения в ротовой полости выполнить лабораторные анализы для установления его возможных причин, например, наличия ингибитора или нарушения функции тромбоцитов, вызванного лекарствами.
- Стойкие кровотечения необходимо лечить поэтапно с помощью местных и/или системных мер, куда входят:
 - прямое давление на зону кровотечения влажным марлевым тампоном, удерживаемым по месту не менее 15-30 минут;
 - местная анестезия адреналином/эпинефрином, способствующая локальному сужению сосудов;
 - швы для ушивания раны;
 - местное применение гемостатических средств, например, оксигеллюлозы, тромбина, фибринового клея и тому подобного;
 - применение оральных или местных антифибринолитиков, таких как ополаскиватель для полости рта или паста^{29,30};
 - выбранный вариант системного лечения - например, заместительная терапия КФС, десмопрессин, антифибринолитическое лечение - проводимого командой медиков, лечащих гемофилию;
 - контроль основных физиологических показателей и лечение анемии, если потребуется.
- По достижении гемостаза строгое соблюдение послеоперационных назначений снизит риск рецидива кровотечения.
- Пациентам с гемофилией должно быть рекомендовано:
 - использовать системные и/или местные антифибринолитические средства в течение 5-7 дней;
 - воздерживаться от занятий спортом и от интенсивных физических упражнений 3-5 дней;
 - употреблять в пищу мягкие продукты и избегать активного ополаскивания полости рта в течение 3-5 дней;
 - воздержаться от курения или сократить его хотя бы в течение 24 часов;
 - рассмотреть вариант использования мягкой шины для более длительной защиты раны, при необходимости.

- См. также главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Стоматологический уход и лечение».

7.9 | Эпистаксис

- Кровотечение из носа (эпистаксис) может быть вызвано травмой или раздражением слизистой оболочки носа.
- У лиц с гемофилией могут случаться частые и продолжительные кровотечения из носа: от причиняющих легкое неудобство до тяжелых эпизодов, требующих медицинской помощи в больнице или учреждении неотложной помощи.
- Зачастую заместительной терапией фактором не требуется, за исключением случаев тяжелых или рецидивирующих кровотечений.^{28,29}

Рекомендация 7.9.1:

- При носовом кровотечении пациентам с гемофилией нужно обеспечить приподнятое положение головы и прикладывать холодные компрессы к зоне Киссельбаха-Литгла. **КР**

Рекомендация 7.9.2:

- При носовом кровотечении у пациентов с гемофилией следует избегать тампонады носа, так как ее последующее удаление может спровоцировать кровотечение. Однако на практике тампонада носа широко применяется. **КР**

Рекомендация 7.9.3:

- При носовых кровотечениях у пациентов с гемофилией в дополнение к заместительной терапии фактором свертывания можно использовать марлю, пропитанную антифибринолитическим средством. **КР**
- При остром носовом кровотечении (эпистаксисе) пациенту необходимо оказать следующую первую помощь:
 - Во избежание проглатывания крови обеспечить больному переднее положение головы (т.е. слегка наклонить голову вперед, прижав подбородок к груди); попросить пациента осторожно высмаркивать отходящие сгустки.
 - Плотно прижимать марлю, смоченную ледяной водой, к переднему отделу носовой перегородки (зоне Киссельбаха-Литгла) в течение 5-10 минут.
 - Будет нелишним применить местный антифибринолитик, смочив в нем марлю.
- Тампонада носа противопоказана, поскольку при извлечении тампонов повреждается сосудистая эндотелиальная выстилка, что может угрожать гемостазу. Действенной альтернативой может стать прижигание.
- При носовых кровотечениях – особенно связанных с аллергией, с инфекцией верхних дыхательных путей или с сезонными изменениями – назначаются антигистаминные или противоотечные препараты согласно показаниям.
- При носовых кровотечениях, вызванных инфекцией, назначаются антибиотики по показаниям.

- При длительных или часто случающихся кровотечениях необходимо оценивать возможную анемию у пациента и проводить соответствующее лечение.
- Пациентам с тяжелыми и повторяющимися кровотечениями из носа рекомендуется проконсультироваться со специалистом и выполнять профилактические меры. Консультация у отоларинголога показана, если носовые кровотечения стойкие или рецидивирующие.
- В тяжелых или трудноизлечимых случаях может быть показана терапевтическая окклюзия артериального кровоснабжения носа.
- В профилактические меры по снижению риска возникновения эпистаксиса входят:
 - повышение влажности воздуха в среде пребывания;
 - нанесение гелей (например, вазелина или солевых капель/геля) на слизистую оболочку носа для сохранения увлажненности или применение солевых спреев;
 - применение прописанных лекарственных средств - антигистаминных, противоотечных средств и антибиотиков - согласно указаниям.

Рекомендация 7.9.4:

- При трудно остановимом носовом кровотечении у пациентов с гемофилией следует контролировать жизненно важные признаки и уровень гемоглобина до прекращения кровотечения (обычно в течение 24-48 часов.) **КР**

Рекомендация 7.9.5:

- При повторяющихся кровотечениях из носа у пациента с гемофилией необходимо немедленно определить и лечить вызывающую их первичную патологию. Противоотечные и антигистаминные препараты помогают, если кровотечение связано с аллергией, а антибиотики следует применять, если кровотечение связано с инфекцией. **КР**

7.10 | Резаные раны и ссадины

- Резаные раны и ссадины — это внешние кровотечения; вызывать их может поверхностный или глубокий порез или же царапина на поверхности кожи.
- Поверхностные резаные раны лечат методами первой помощи.
- При глубоких резаных ранах сначала повышают уровень активности фактора у пациентов, а потом – при необходимости – рану зашивают.²⁸⁻³⁰ (См. таблицу 7-2.)

Рекомендация 7.10.1:

- Для лечения резаных ран и ссадин пациентам с гемофилией проводится заместительная терапия фактором свертывания, а рана, при необходимости, незамедлительно ушивается после консультации с профильными хирургами. **КР**

ТАБЛИЦА 7 – 2 Сложившаяся практика лечения: пиковые уровни фактора в плазме и продолжительность введения

Тип кровоизлияния	Гемофилия А				Гемофилия В			
	Низкодозный протокол		Высокодозный протокол		Низкодозный протокол		Высокодозный протокол	
	Пиковый уровень фактора (МЕ/дл)	Длительность лечения (дни)	Пиковый уровень фактора (МЕ/дл)	Длительность лечения (дни)	Пиковый уровень фактора (МЕ/дл)	Длительность лечения (дни)	Пиковый уровень фактора (МЕ/дл)	Длительность лечения (дни)
Внутрисуставное	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
В поверхностную мышцу / без НС повреждений (кроме подвздошно-поясничной мышцы)	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a
В подвздошно-поясничную мышцу или глубокие мышцы с НС повреждениями или значительной кровопотерей.								
Начальная терапия	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Поддерживающая	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Внутричерепное								
Начальная терапия	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Поддерживающая	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	–	–	30-50	4-7	–	–
Горло и шея								
Начальная терапия	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Поддерживающая	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
Желудочно-кишечные								
Начальная терапия	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Поддерживающая	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Почечное								
	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Глубокие резаные раны								
	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Хирургическая операция (большая)								
Предоперационно	60-80		80-100		50-70		60-80	
Послеоперационно ^c	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
Хирургическая операция (малая)								
Предоперационно	40-80		50-80		40-80		50-80	
Послеоперационно ^d	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

Примечания: В таблице указаны желательные пиковые уровни фактора при заместительной терапии КФС. Уровни показаны для терапии кровотечений различной локализации и отражают диапазон в мировой клинической практике в зависимости от имеющихся ресурсов. Важно отметить, что цель лечения состоит в эффективной остановке кровотечения, и что эта цель должна быть неизменной для любой страны. При низких уровнях КФС в заместительной терапии требуется гораздо более пристальное наблюдение за эффективностью остановки кровотечения, и потенциально выше шансы того, что потребуются дополнительная терапия КФС для выхода на целевой уровень в плазме, а также для получения гемостатических результатов и исхода для опорно-двигательной системы.

Аббревиатуры: КФС – концентрат фактора свертывания; НС – нейро-сосудистый.

^aМожет быть дольше при недостаточном ответе на лечение.

^bИногда дольше, уже в качестве вторичной профилактики в ходе ЛФК.

^cПродолжительность лечения подразумевает количество последовательных дней после операции. Необходимо учитывать тип КФС и ответ на него со стороны организма пациента.

^dЗависит от процедуры; количество доз будет зависеть от периода полувыведения у конкретного применяемого КФС.

- Для удаления швов нужно учесть необходимость гемостатического прикрытия, если риск кровотечения оценивается как высокий.

7.11 | Кровоизлияния в мягкие ткани

- Кровоизлияние в мягкие ткани (гематома) может произойти в мышцы, связки, сухожилия или в подкожное пространство.
- Обычные травмы мягких тканей часто вызываются растяжением или перенапряжением, ударом, вызвавшим ушиб, или излишней нагрузкой на какую-либо часть тела. Симптомы зависят от локализации кровотечения.
- При большинстве поверхностных кровоизлияний в мягкие ткани можно обойтись без заместительной терапии фактором свертывания. Здесь помогут тугое сжатие и лед.
- Открытые кровотечения в анатомических отделах, как то: забрюшинное пространство, мошонка, ягодицы и мышцы бедра - могут привести к значительной кровопотере. При подозрении на такую ситуацию требуется срочно провести заместительную терапию фактором свертывания с целью снизить кровотечение. Также применяется лёд и проводится адьюнктивная терапия для уменьшения боли, отека, воспаления и для замедления обмена веществ в тканях.¹³
- Следует оценить тяжесть кровотечения у пациента и степень возможного вовлечения периферических нервов и сосудов. Исключить возможную травму анатомических отделов, содержащих жизненно важные органы (например, голова или брюшная полость).
- Учесть необходимость продолжительной оценки состояния, чтобы избежать компартмент-синдрома (синдрома сдавливания).^{28,29}
- Регулярно контролировать уровень гемоглобина и основные физиологические показатели до прекращения кровотечения и/или восстановления функции.
- См. также главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

7.12 | Сложившаяся практика заместительной терапии КФС

- В таблице 7-2 приводятся желательные пиковые уровни фактора в плазме. Они отражают диапазон сложившейся в сообществе практики, которая включалась в «Руководство ВФГ» с 2005 г. На протяжении этого длительного периода рекомендации помогали направлять лечебную работу, а также научные исследования, особенно по гемостазу при хирургических операциях; при этом о каких-либо проблемах с безопасностью не сообщалось. Данные практические подходы требуют дальнейшего изучения, с целью их критической оценки.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-818.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
4. Berndt E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia.* 2011;17(1):11-16.
5. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Carlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol.* 1983;5(2):157-163.
6. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet.* 1980;1(8161):169-171.
7. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2011;17(3):383-392.
8. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
9. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12(5):514-517.
10. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood.* 2006;107(5):1785-1790.
11. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia.* 2007;13(3):279-286.
12. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol.* 2018;9(8):227-237.
13. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
14. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia.* 2012;18(6):843-850.
15. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia.* 2000;6(Suppl 1):34-37.
16. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):136-145.
17. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43-54.
18. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):513-517.
19. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(5):423.
20. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(1):8-16.
21. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T et al., European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2011;17:383-92.
22. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2008;140(4):378-384.

23. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia*. 2010;16(4):625-631.
24. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):406-410.
25. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*. 2007;13(5):552-559.
26. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(11):1963-1966.
27. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39-45.
28. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs*. 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med*. 1980;9(9):476-479.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):360-362.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985;88(2):515-522.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):683-685.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):410-412.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1988;85(6):861-863.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

8 Ингибиторы к фактору свертывания

Margaret V. Ragni¹ (Маргарет В. Рагни) | Erik Berntorp² (Эрик Бернторп) | Manuel Carcao³ (Мануэль Каркао) | Carmen Escuriola Ettingshausen⁴ (Кармен Эскуриола Эттингсхаузен) | Augustas Nedzinskas⁵ (Аугустас Недзинскас) | Margareth C. Ozelo⁶ (Маргарет К. Озело) | Enrique D. Preza Hernández⁷ (Энрике Д. Преза Эрнандес) | Andrew Selvaggi⁸ (Эндрю Селваджи) | H. Marijke van den Berg⁹ (Х. Марийке ван дер Берг) | Glenn F. Pierce¹⁰ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹¹ (Алок Шривастава)

¹ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США

² Центр тромбоза и гемостаза в Мальмё, Лундский университет, Мальмё, Швеция

³ Кафедра педиатрии, Университет Торонто, отделение гематологии/онкологии, детская больница «Sick Children», Торонто, Онтарио, Канада

⁴ Центр гемофилии Рейн Майн, Франкфурт-Мёрфельден, Германия

⁵ Арёгала, Литва

⁶ INCT do Sangue Hemocentro, Университет Кампинас, Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия

⁷ Мехико, Мексика

⁸ Мельбурн, Австралия

⁹ Фонд исследования гемофилии PedNet, Барн, Нидерланды

¹⁰ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР – «консенсусные рекомендации»

В главе описывается, как возникает ингибитор – одно из наиболее серьезных осложнений в лечении гемофилии. Здесь содержатся основные определения и рекомендации о проведении скрининга на наличие ингибитора, о тестировании и лечении. Ведение пациентов с ингибиторной формой гемофилии А обсуждается отдельно от ведения пациентов с ингибиторной формой гемофилии В из-за различия в частоте появления и лечении данных ингибиторов.

Все рекомендации этой главы относительно использования препаратов исходят из наличия конкретного препарата в определенной стране, регионе или системе здравоохранения.

8.1 | Введение

- «Ингибиторами» в гемофилии являются алло-антитела (иммуноглобулины класса IgG) к экзогенному фактору свертывания VIII (FVIII) или IX (FIX), которые нейтрализуют действие введенных концентратов фактора свертывания (КФС).¹ Ингибиторы выявляются и измеряются с помощью анализа Бетезда в модификации Ниймеген.
- Подозрения на появление нового ингибитора возникают в отношении любого пациента с гемофилией при отсутствии клинического ответа на заместительную терапию КФС, особенно если до этого организм реагировал на лечение. (см. ниже 8.2 «Скрининг на наличие ингибитора»)
- Ингибиторы чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой заболевания, чем у пациентов со среднетяжелой и легкой; и более распространены при гемофилии А, чем при гемофилии В. У пациентов с ингибиторной формой

сложнее контролировать кровотечения, чем у пациентов без ингибиторов. Наличие ингибиторов к FVIII или FIX обуславливает повышенное бремя болезни, в том числе и увеличение риска поражений опорно-двигательного аппарата, боль, физические ограничения и сложности в лечении. Все это может повлиять на физическое функционирование пациента, его способности к физической активности и на качество жизни.

- Кроме того, иммунный ответ на препараты FVIII и FIX изучен не до конца; в отсутствие доказательств, в лечении ингибиторов остаются моменты, по которым информация – порой неоднозначная или противоречивая – еще накапливается.
- Кроме того, наряду с тем, что новые препараты и стратегии терапии и элиминации ингибиторов появляются и могут оказаться благотворными, отдаленные клинические результаты остаются неизвестными.
- Между гемофилией А и гемофилией В существуют значительные различия в частоте возникновения ингибиторов, в их лечении, в ответе организма на индукцию иммунной толерантности (ИИТ) и в использовании альтернативных гемостатических препаратов. По этой причине ингибиторы при гемофилии А рассматриваются отдельно от ингибиторов при гемофилии В.

Образовательная работа с пациентами/ухаживающими лицами

- Важными компонентами в ведении пациентов с ингибиторной формой гемофилии являются постоянная образовательная работа и психологическая поддержка пациентов и ухаживающих за ними членов семьи, поскольку ингибитор – это серьезное осложнение с комплексной и трудной природой. Совершенно необходимо, чтобы лечащие медицинские работники, пациенты, ухаживающие лица и команда центра лечения гемофилии поддерживали друг с

другом хорошую связь в рамках четко скоординированного плана оказания медицинской помощи.

8.2 | Скрининг на наличие ингибитора

- Ингибиторы измеряются с помощью анализа Бетезда или анализа Бетезда в модификации Ниймеген.^{2,3}
- Положительным ответом на наличие ингибитора является титр Бетезда величиной >0,6 единиц Бетезда (БЕ) для FVIII и ≥0,3 БЕ для FIX.^{1,4}
- Оценку наличия ингибитора можно проводить во время заместительной терапии; при этом анализы выполняются с нагреванием образца.⁵ (См. главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Лабораторное тестирование коагуляции» – «Тестирование на ингибиторы».)
- Низкореагирующим ингибитором является ингибитор в титре <5,0 БЕ, а высокореагирующим ингибитором считается титр ≥5,0 БЕ.
- Низкореагирующие ингибиторы имеют тенденцию быть транзиторными. Согласно определению транзиторный ингибитор – это обнаруженный ингибитор, уровень которого падает ниже определяющего порогового значения в течение 6 месяцев после первоначальной регистрации без какого-то изменения в режиме лечения и несмотря на антигенную стимуляцию с помощью КФС.¹ Подозрение на ингибитор подтверждается повторным лабораторным контролем с документальным оформлением неудовлетворительного восстановления уровня фактора и/или сокращенного периода полувыведения ($t_{1/2}$) продолжительностью менее

ТАБЛИЦА 8-1 Показания к проведению диагностики на наличие ингибиторов

- после начала заместительной терапии фактором
- после интенсивного введения фактора, например, ежедневного введения в течение более 5 дней^{7,15}
- при рецидивах кровотечений и кровоизлияниях в суставы-мишени, несмотря на адекватную заместительную КФС^{7,12-14}
- при отсутствии ответа на адекватную заместительную терапию КФС^{7,12,14}
- при восстановлении уровня фактора ниже ожидаемого или при укорочении периода полувыведения после заместительной терапии КФС^{7,12-14}
- при недостаточном клиническом или лабораторном ответе на заместительную терапию КФС⁹
- перед хирургическим вмешательством^{1,7,11}
- после операции при отсутствии адекватного повышения уровня фактора в крови в ответ на заместительную терапию КФС^{7, 12-14}

Аббревиатура: КФС – концентрат фактора свертывания.

6 часов при гемофилии А (если используются КФС FVIII⁶ со стандартным периодом полувыведения) и 9 часов при гемофилии В (если используются КФС FIX⁶ со стандартным периодом полувыведения).⁷

- Высокореагирующие ингибиторы, как правило, носят постоянный характер. Их уровень может упасть или стать неопределяемым после длительного периода, в течение которого КФС не вводились. Однако через 3-5 дней после возобновления применения КФС уровень ингибиторов вновь вырастает) (анамнестическая реакция).⁸
- Для обеспечения надлежащего лечения крайне важно раннее обнаружение ингибиторов. Не менее половины пациентов с ингибиторами выявляются рутинным скринингом на ингибиторы после первоначального введения КФС. Остальные случаи выявляются после неудовлетворительной клинической реакции на заместительную терапию КФС (т.е. когда восстановление фактора и/или период полувыведения не соответствуют ожиданиям) при лечении кровотечений или при их профилактике.⁹
- Тестирование на наличие ингибитора должно проводиться перед крупным хирургическим вмешательством и после операции при отсутствии адекватного повышения уровня фактора в крови в ответ на заместительную терапию КФС^{7,10,11}; а также у любого пациента, переставшего отвечать на адекватную заместительную терапию КФС после периода, когда такой ответ был.^{7,12-14} (См. таблицу 8-1.)
- Особенно важно выполнять рутинный скрининг на наличие ингибитора в моменты наибольшего риска развития ингибитора, как минимум каждые 6-12 месяцев после начала заместительной терапии КФС, а затем – ежегодно. Некоторые выступают за более частый скрининг ингибиторов⁸, однако этот вопрос пока не имеет однозначного ответа из-за малочисленности данных в поддержку пользы такого подхода.
- Скрининг должен проводиться для любого пациента (независимо от его возраста и тяжести заболевания) после интенсивной терапии (т.е. дольше 5-ти последовательных дней)^{7,15} и не позднее 4-х недель после последней инфузии.
- также см. далее 8.3 «Гемофилия А и ингибиторы к FVIII» – «Частота развития ингибиторов» и 8.4 «Гемофилия В и ингибиторы к FIX» - «Частота развития ингибиторов»; и главу 3 «Лабораторная диагностика и контроль» – «Лабораторное тестирование коагуляции» – «Тестирование на ингибиторы».

Рекомендация 8.2.1:

- Пациентам с недавно поставленным диагнозом «гемофилия А» ВФГ рекомендует регулярное проведение скрининга ингибиторов не реже одного раза каждые 6 – 12 месяцев, а затем – 1 раз в год.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В целом необходимость более частого скрининга следует рассматривать при повторяющихся кровотечениях или возникновении суставов-мишеней вопреки стандартной заместительной терапии факторами свертывания.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Этой рекомендацией усиливается значение ранней диагностики ингибитора у пациентов с тяжелой гемофилией и поздней диагностики во взрослом

возрасте у пациентов с менее тяжёлым заболеванием в ситуациях интенсивной терапии фактором свертывания крови, например, после хирургической операции.

- ПРИМЕЧАНИЕ: Необходимость частого забора крови рассматривалась в сопоставлении с возможными осложнениями в виде неконтролируемых или жизнеугрожающих кровотечений. **КР**

Рекомендация 8.2.2:

- Для пациентов с гемофилией А, получающих концентрат фактора свертывания более 5-ти дней подряд, ВФГ предлагает проводить скрининг ингибиторов не позднее 4 недель с момента последней инфузии. **КР**

Рекомендация 8.2.3:

- ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибиторов у пациентов с гемофилией А со слабым или отсутствующим ответом на адекватную заместительную терапию фактором свертывания, а также в случаях сниженного восстановления уровня активности фактора или сокращенного периода полувыведения относительно ожидаемых показателей. **КР**

Рекомендация 8.2.4:

- Пациентам с гемофилией А при хирургическом лечении ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибитора перед операцией. При выявлении ингибитора такому пациенту может потребоваться терапия, не содержащая FVIII. **КР**

Рекомендация 8.2.5:

- Пациентам с недавно поставленным диагнозом «гемофилия В» ВФГ рекомендует регулярное проведение скрининга ингибиторов не реже одного раза каждые 6 – 12 месяцев, а затем – 1 раз в год.
- ПРИМЕЧАНИЕ: В целом необходимость более частого скрининга следует рассматривать при повторяющихся кровотечениях или возникновении суставов-мишеней вопреки адекватной заместительной терапии фактором.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Частота возникновения ингибиторов при гемофилии В гораздо ниже, чем при гемофилии А, поэтому опыт и доказательства по этому вопросу ограничены.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Этой рекомендацией усиливается значение ранней диагностики ингибитора у пациентов во избежание неконтролируемых кровотечений и их осложнений. Необходимость частого забора крови рассматривается в сопоставлении с возможными осложнениями в виде неконтролируемых или жизнеугрожающих кровотечений. **КР**

Рекомендация 8.2.6:

- Пациентам с гемофилией В, получающих концентрат фактора свертывания более 5-ти дней подряд, ВФГ

предлагает проводить скрининг ингибиторов не позднее 4 недель с момента последней инфузии. **КР**

Рекомендация 8.2.7:

- ВФГ предлагает проводить скрининг на наличие ингибиторов пациентам с гемофилией В при отсутствии ответа на адекватную заместительную терапию фактором свертывания, а также в случаях сниженного восстановления уровня фактора или сокращенного периода полувыведения по сравнению с ожидаемыми показателями **КР**

Рекомендация 8.2.8:

- При развитии у пациентов с гемофилией В аллергической реакции на лечение фактором IX, включая анафилаксию или нефротический синдром, ВФГ рекомендует проводить скрининг для выявления возможного наличия ингибитора. **КР**

Рекомендация 8.2.9:

- При крупных хирургических вмешательствах у пациентов с тяжелой гемофилией В ВФГ предлагает перед операциями выполнять скрининг на наличие ингибиторов. **КР**

8.3 | Гемофилия А и ингибиторы к FVIII

Генетические и внешние факторы риска

- Ингибиторы чаще встречаются при тяжёлой форме гемофилии А, чем при среднетяжелой и легкой.
- Прочими факторами риска для развития ингибитора при гемофилии А являются наличие ингибитора в семейном анамнезе, чернокожее африканское происхождение, латиноамериканское происхождение, генетические вариации (такие как тип мутации или полиморфные иммунорегулирующие гены), а также высокоинтенсивное воздействие фактора (например, интенсивная заместительная терапия КФС при тяжелом произошедшем ранее кровотечении, кровоизлиянии в центральную нервную систему, хирургической операции или при травме).^{6,9,10,12,14-20} (См. таблицу 8-2.)

ТАБЛИЦА 8 - 2 Потенциальные факторы риска развития ингибиторов

• Раса ^{9,10,15}
• Семейный анамнез ^{9,10,15}
• Генотип, иммунорегулирующие гены ^{9,16,17,20,25}
• Степень тяжести гемофилии ^{9,10,12,14,19,25}
• Интенсивность заместительной терапии КФС ^{9,12,14-16,18,20}
• Тип КФС ^{6,16,21}

Аббревиатура: КФС – концентрат фактора свертывания.

- Тип препарата (т.е. плазматические КФС FVIII с фактором Виллебранда или без него; или рекомбинантные КФС FVIII) может способствовать риску развития ингибитора у пациентов при гемофилии А; однако этот аспект еще не до конца понимается и остается неоднозначным).^{6,16,21}

Частота развития ингибиторов

- Ингибиторные антитела при гемофилии А развиваются у ранее нелеченых пациентов с кумулятивной частотой около 30%^{16,22}; при этом у 79% таких пациентов ингибитор проявляется в течение первых 20 дней введения (экспозиций), а у оставшихся 21% - в течение первых 75 дней введения.²² День введения определяется как сутки (24 часа), в течение которых вводился препарат, содержащий FVIII/ FIX.^{1,22}
- Доля пациентов с ингибиторами отличается в разных исследованиях; она может быть недоучтена в исследованиях, где не все участники являются ранее нелечеными пациентами (РНП), и когда не у всех участников закончился период наблюдения.⁶
- Частота возникновения ингибиторов при легкой и среднетяжелой степени гемофилии А составляет 5%-10%, что ниже частоты при тяжелой гемофилии. Эти ингибиторы преимущественно возникают в более старшем возрасте и зачастую после интенсивного воздействия FVIII, например, при хирургических операциях или тяжелых кровоизлияниях.^{12,23} В большинстве случаев это низкорезагирующие ингибиторы. Высокореагирующие ингибиторы у таких пациентов встречаются реже.²⁴
- Большая часть случаев гемофилии А среднетяжелой и легкой формы вызывается миссенс-мутациями, которые, как правило, ассоциируются с низкой частотой развития ингибиторов, хотя и бывает незначительное количество исключений.²⁵

Бремя болезни

- У детей и взрослых с постоянными ингибиторами к FVIII, как правило, выше уровень госпитализаций,²⁵ дороже стоимость лечения¹⁹ и выше уровень смертности по сравнению

с пациентами без ингибиторов.²⁶ Разработка новых препаратов нефакторной терапии может снизить бремя болезни в будущем.

- У пациентов с легкой и среднетяжелой формой гемофилии А с ингибиторами болезнь преимущественно проявляется кожно-слизистыми, урогенитальными и желудочно-кишечными кровотечениями, напоминающими геморрагические симптомы у пациентов с приобретенной гемофилией А (из-за аутоиммунных антител к FVIII).¹⁹ Соответственно, риск тяжелых осложнений и даже смертельного исхода после серьезных кровотечений у этих пациентов может быть по-прежнему значительным. Отмечается, что уровень смертности среди пациентов с легкой и среднетяжелой степенью гемофилии А с ингибиторами в пять раз выше, чему у таких же пациентов без ингибиторов.²⁶
- Несмотря на наличие препаратов нефакторной заместительной терапии для пациентов с появившимися ингибиторами, общее мнение остается следующим: пациенты с ингибиторами должны попытаться, если это возможно, пройти ИИТ с целью элиминации ингибитора.²⁷
- Наличие нефакторных видов терапии (например, эмицизумаба), эффективно предупреждающих кровотечения у пациентов с ингибиторами к FVIII, поставило вопросы о возможном использовании этих препаратов до, во время, после или вместо ИИТ. Однако однозначного ответа на этот вопрос пока нет по причине недостаточности данных для его решения.

Лечение кровотечений

- Лечение геморрагического синдрома у пациентов с ингибиторной формой гемофилии должно проводиться при консультировании с центром лечения гемофилии и опытным в лечении ингибиторов персоналом.^{7,28} (См. таблицу 8-3.)
- Препарат для лечения выбирают, ориентируясь на титр ингибитора, клинический ответ на препарат, локализацию и природу кровотечения^{7,29}, а также исходя из наличия препарата в стране.

ТАБЛИЦА 8 - 3 Лечение острых кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А

Гемофилия А	Низкорезагирующие ингибиторы	Высокореагирующие ингибиторы
Препарат	• FVIII ^{31,a}	• rFVIIa или аКПК ^{33,40,47,b} или FVIII ^{39,c}
Мониторинг	• анализ прокагулянтной активности фактора VIII (FVIII:C)	• Тромбоэластография или тест генерации тромбина ^{46,d}

Аббревиатуры: аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса; FVIII - фактор VIII; FVIII:C – прокагулянтная активность FVIII; rFVIIa – рекомбинантный активированный фактор VII.

^aПотребуется введения более высоких и частых доз при сокращенном периоде полувыведения.

^bПри профилактическом лечении эмицизумабом пациентам следует избегать применения аКПК или использовать его с осторожностью в пониженной дозе из-за риска тромботической микроангиопатии (предостережение в черной рамке). Особую осторожность следует также проявлять при использовании rFVIIa у пациентов на эмицизумабе при наличии у них факторов риска к тромбообразованию, т.к. есть риск инфаркта миокарда или эмболии легких.

^cУ пациентов с высокорезагирующими ингибиторами в низком текущем титре ингибиторов можно рассматривать возможность применения FVIII, при условии внимательного мониторинга на предмет анамнестической реакции.

^dТест генерации тромбина не является высокотехнологичным методом мониторинга и отсутствует в большинстве лабораторий, но сейчас все чаще используется для оценки реакции.

Рекомендация 8.3.1:

- При возникновении острого кровотечения у пациентов с гемофилией А и ингибиторами к фактору VIII ВФГ рекомендует выбирать лечение в зависимости от вида ингибитора: низкорезагирующего или высокорезагирующего. **КР**

Варианты терапии у пациентов с ингибиторами к FVIII*Заместительная терапия КФС*

- При низкорезагирующих ингибиторах острые кровотечения предпочтительнее лечить заместительной терапией КФС FVIII, если удастся достичь измеряемых уровней фактора.^{7,29,30} Необходим внимательный мониторинг клинической эффективности, поскольку для достижения гемостаза могут понадобиться повышенные дозы.
- В отсутствие рационального и валидированного расчета дозы препарата, для определения необходимого объема FVIII в качестве нагрузочной дозы для нейтрализации ингибитора³¹ используется следующая формула:
 - [масса тела (кг) × 80 × [(1 – гематокритное число) × титр антител (БЕ)]
- К расчетной нагрузочной дозе добавляют еще 50 БЕ/кг для выхода на измеримый уровень активности фактора VIII.³¹
- Уровни фактора VIII следует измерять через 15 минут после завершения болюсной инфузии; для выхода на целевой уровень необходима коррекция по причине значительной индивидуальной вариативности.³¹
- При высокорезагирующих ингибиторах для лечения кровотечений применяются препараты с шунтирующим механизмом действия (рекомбинантный активированный фактор VIIa [rFVIIa] или активированный концентрат протромбинового комплекса [аКПК]) либо свиной FVIII.

Рекомендация 8.3.2:

- Для лечения острых кровотечений у пациентов с гемофилией А и ингибиторами ВФГ рекомендует применять концентрат FVIII при наличии низкорезагирующих ингибиторов и шунтирующий препарат (рекомбинантный фактор VIIa [rFVIIa] или активированный концентрат протромбинового комплекса [аКПК]) при высокорезагирующих ингибиторах.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** У пациентов, получающих нефакторное профилактическое лечение (например, эмицизумаб), ВФГ отдает предпочтение rFVIIa перед аКПК в связи с риском тромботической микроангиопатии при совместном использовании аКПК и эмицизумаба.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** У пациентов, получающих эмицизумаб, при использовании концентрата FVIII ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) для измерения прокагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоземболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции, воспаление). Это связано с риском острого инфаркта миокарда без подъема ST-сегмента (ИМбпST) и легочной эмболии. **КР**

- Для пациентов, у которых титры высокорезагирующих ингибиторов упали до неопределяемого или низкого уровня, в неотложных ситуациях может использоваться стандартная заместительная терапия КФС FVIII продолжительностью до 3-5 дней с укороченным периодом между введениями из-за сокращенного периода полувыведения и до появления анамнестической реакции. При возникновении анамнестической реакции продолжать лечение КФС FVIII, как правило, уже неэффективно^{7,29}, следует использовать шунтирующие препараты. Это подчеркивает необходимость внимательного мониторинга фактора VIII.
- Вместо фактора для профилактики геморрагий у пациентов с ингибитором к FVIII сейчас все чаще используется эмицизумаб.^{32,33} Этот препарат эффективен для *предотвращения* кровотечений (профилактики) у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Однако он не показан для *лечения* кровотечений. Таким образом, «прорывные» кровотечения следует лечить с помощью КФС FVIII (при низкорезагирующих ингибиторах), как указано выше, или с помощью гемостатических препаратов с шунтирующим механизмом действия (при высокорезагирующих ингибиторах), как указано ниже. К традиционным шунтирующим препаратам относятся rFVIIa и аКПК, продемонстрировавшие эффективность и для профилактики,^{34,35} и для лечения кровотечений.

Традиционные гемостатические препараты с шунтирующим механизмом действия

- Лечение шунтирующими препаратами обычно состоит из одной дозы аКПК или двух доз rFVIIa. В лечении кровоизлияния в сустав две дозы rFVIIa (90-270 мкг/кг) сопоставимы по своей эффективности с одной дозой аКПК (75-85 ед/кг).³⁶ Стоит отметить, что некоторые пациенты лучше отвечают на один препарат, чем на другой, что указывает на необходимость индивидуализированного лечения.^{30,36} (См. таблицу 8-3.)
- Однако при неудовлетворительном гемостазе с использованием препаратов rFVIIa или аКПК по отдельности, возможно их чередование каждые 6 часов.^{37,38} (См. таблицу 8-4.)
- Сочетание/последовательное лечение шунтирующими препаратами должно использоваться только в центрах лечения, имеющих большой опыт ведения пациентов с ингибиторной гемофилией; также необходим внимательный мониторинг на предмет возможного тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
- Считается, что применение аКПК вызывает анамнестическую реакцию приблизительно у 30% пациентов с ингибиторами к FVIII в связи с присутствием FVIII в составе аКПК.³⁹

ТАБЛИЦА 8 - 4 Терапия с последовательным чередованием шунтирующих препаратов: rFVIIa и аКПК³⁷

6:00	90 мкг/кг rFVIIa
9:00	50 Е/кг аКПК
12:00	90 мкг/кг rFVIIa
15:00	50 Е/кг аКПК
18:00	90 мкг/кг rFVIIa
21:00	50 Е/кг аКПК
24:00	90 мкг/кг rFVIIa
3:00	50 Е/кг аКПК
6:00	90 мкг/кг rFVIIa

Аббревиатуры: аКПК - активированный концентрат протромбинового комплекса; rFVIIa – рекомбинантный фактор VIIa.

- Препараты rFVIIa или аКПК могут использоваться для лечения кровотечений при ингибиторной гемофилии А и В. Здесь вызывает опасения использование аКПК, содержащего FIX, у пациентов с ингибиторами к фактору FIX, у которых проявилась анафилактическая реакция на FIX. Однако эта проблема не затрагивает пациентов с ингибиторами к фактору FVIII.
- Предостережение: У пациентов, получающих эмицизумаб, при введении аКПК возможно развитие тромбоза или тромботической микроангиопатии.^{33,40} В связи с этим необходимо избегать применения аКПК у пациентов на эмицизумабе. Это не распространяется на пациентов, не реагирующих на rFVIIa, или если нет доступа к rFVIIa; при этом доза аКПК не должна превышать 50 МЕ/кг, а суммарно - не более 100 МЕ/кг в день.

Рекомендация 8.3.3:

- При развитии острого кровотечения у пациентов с гемофилией А и низкорегулирующими ингибиторами ВФГ рекомендует использование препарата с содержанием FVIII, а при слабом гемостатическом ответе ВФГ рекомендует применение rFVIIa или аКПК. При возникновении острых кровотечений у пациентов, находящихся на профилактическом лечении эмицизумабом, ВФГ высказывается за предпочтительное применение rFVIIa по сравнению с аКПК во избежание риска тромботической микроангиопатии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпСТ и легочной эмболии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий

FX в наборе реагентов) для измерения прокоагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора. **КР**

Рекомендация 8.3.4:

- При развитии острого кровотечения у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих гемофилию А с высокорегулирующими ингибиторами к FVIII, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК во избежание риска тромботической микроангиопатии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска артериальной тромбоэмболии, например, острого ИМбпСТ и легочной эмболии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) для измерения прокоагулянтной активности фактора VIII в плазме (FVIII:C) и уровней титра ингибитора. **КР**

Эмицизумаб

- Используемый в качестве замены фактора препарат – эмицизумаб – это биспецифичное моноклональное антитело, которое имитирует действие FVIII. Препарат был лицензирован для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А как с наличием ингибиторов, так и без них. Пациентам, у которых на фоне приема эмицизумаба случаются прорывные кровотечения, показано эпизодическое лечение с помощью КФС FVIII или гемостатических агентов с шунтирующим механизмом действия (как описано выше).
- В ходе 3-ей фазы нескольких клинических исследований и опытом пострегистрационного применения была доказана эффективность профилактического применения эмицизумаба у взрослых и детей с ингибиторами.^{33,41–43} Эмицизумаб вводится подкожной инъекцией 1 раз в 1, 2 или 4 недели, а, значит, бремя профилактического лечения таким препаратом гораздо ниже, чем у шунтирующих агентов. Эмицизумаб снижает клинические проявления болезни, осложнения и госпитализации и является экономически оправданным.⁴¹
- Профилактическое применение эмицизумаба включает индукционный период (в дозе 3,0 мг/кг/неделя в течение 4 недель подкожными инъекциями. Далее схема приема выглядит как 1,5 мг/кг/неделя, либо применяются альтернативные схемы лечения: 3 мг/кг один раз в 2 недели или 6 мг/кг один раз в 4 недели.^{41–44}
- Поскольку в одностадийном анализе FVIII эмицизумаб искажает измеряемую прокоагулянтную активность фактора FVIII (FVIII:C) и ингибиторы к FVIII, то для обнаружения ингибиторов к FVIII применяют специфический хромогенный анализ с бычьими реагентами.^{45,46}

Рекомендация 8.3.5:

- У пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб, для мониторинга уровней ингибитора ВФГ рекомендует использовать хромогенные анализы FVIII на основе бычьего реагента (бычий FX в наборе реагентов) **КР**
- Внимательное наблюдение за клиническим ответом на эмицизумаб и лабораторный мониторинг уровня титра ингибитора рекомендуется проводить с помощью хромогенного анализа Бетезда с применением бычьих реагентов.
- Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции или воспаление). Это связано с потенциальным риском острого инфаркта ИМбпST и легочной эмболии.⁴⁷

Рекомендация 8.3.6:

- ВФГ рекомендует вести внимательное клиническое наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии А, получающими эмицизумаб, на предмет возникновения тромбоза, нежелательных реакций и тромботической микроангиопатии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции, воспаление). Это связано с риском острого ИМбпST и легочной эмболии. **КР**

Рекомендация 8.3.7:

- В связи с тем, что эмицизумаб используется с целью предотвращения, а не для лечения острых кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией А, ВФГ рекомендует лечить острые кровотечения с помощью заместительной терапии фактором свертывания. **КР**

Рекомендация 8.3.8:

- При остром кровотечении у пациентов с ингибиторной гемофилией А ВФГ рекомендует использовать заместительную терапию фактором свертывания, включая FVIII у пациентов с низкорезагирующими ингибиторами. ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК у пациентов с высокорезагирующими ингибиторами к FVIII из-за риска тромботической микроангиопатии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции,

воспаление). Это связано с риском острого ИМбпST и легочной эмболии. **КР**

Рекомендация 8.3.9:

- При остром кровотечении у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, получающих эмицизумаб, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК из-за риска тромботической микроангиопатии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ предлагает следовать предупреждениям в черной рамке относительно эмицизумаба, а также сохранять бдительность по мере поступления новой фактической информации.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять в применении rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб и имеющих факторы риска к возникновению тромбоза (например, венозную тромбоэмболию в анамнезе, ожирение, курение, хронические инфекции, воспаление). Это связано с риском острого ИМбпST и легочной эмболии. Риск тромбообразования может сохраняться до 6 месяцев, в течение которых в плазме крови могут удерживаться уровни эмицизумаба. **КР**

Препараты в клинических исследованиях

- rFVIIa с удлинённым периодом полувыведения может играть определенную роль в купировании кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией, хотя изучение проводилось *in vitro* и находится на ранней фазе клинических исследований.^{48,49}
- Препараты нефакторной терапии, такие как фитусиран (экспериментальный агент с РНК-интерференцией, нацеленной на антитромбин (малая интерферирующая РНК-АТ [siRNA-АТ]))⁵⁰ и ингибиторы пути тканевого фактора (антитела против ингибитора пути тканевого фактора [анти-ИПТФ])⁵¹, в настоящий момент проходят клинические исследования по профилактике кровотечений у пациентов с ингибиторами. Не ожидается, что эти препараты будут эффективны для эпизодического лечения кровотечений.

Хирургические и иные инвазивные процедуры

- Перед проведением хирургических и иных инвазивных процедур у всех пациентов с гемофилией рекомендуется проводить лабораторное исследование на наличие ингибитора вне зависимости от степени тяжести заболевания. Перед хирургическим вмешательством у пациентов с ингибиторной формой гемофилии должны обеспечиваться особые меры предосторожности: прикрытие фактором, терапия препаратом шунтирующего действия и последующее наблюдение, которые обязательно нужно определить и спланировать заранее.
- Необходимо внимательное наблюдение за клиническим ответом на терапию препаратами шунтирующего действия, особенно с точки зрения безопасности, т.е. на предмет тромбоза или коагулопатии потребления.
- После достижения гемостаза и его удержания на выбранном режиме лечения в течение 3-5 дней, далее возможно

постепенное снижение введения этих препаратов на протяжении 1-3 недель. Однако следует учитывать, что дозы и график их уменьшения должны назначаться каждому пациенту индивидуально, поскольку пациенты по-разному отвечают на терапию шунтирующими препаратами.

- Ещё одним вариантом является непрерывная внутривенная инфузия индивидуально подобранной дозы в ходе операции или инвазивных процедур. В этом случае необходимо ежедневно рассчитывать клиренс с соответствующей коррекцией дозы.⁵²
- Комбинированное/последовательное применение препаратов шунтирующего действия следует рассматривать у пациентов со слабым ответом на один шунтирующий препарат. Последовательное применение (т.е. чередование rFVIIa и аКПК каждые 3 часа) продемонстрировало более высокую эффективность по сравнению с терапией одним шунтирующим препаратом. Это также позволяет снизить суммарную суточную дозу аКПК,^{37,38} потенциально уменьшая риск развития тромбоза. Режимы последовательного применения должны использоваться только в центрах лечения, имеющих большой опыт ведения пациентов с ингибиторной гемофилией; также необходим внимательный мониторинг на предмет возникновения тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. (См. таблицу 8-4.)

Рекомендация 8.3.10:

- При проведении хирургического вмешательства или инвазивной процедуры пациентам с гемофилией А и низкорезагирующими ингибиторами к FVIII ВФГ предлагает вводить более высокие и более частые, чем обычно, дозы FVIII из-за короткого периода полувыведения FVIII.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ также признает в качестве иного варианта непрерывную инфузию индивидуально подобранной дозы FVIII. **КР**

Рекомендация 8.3.11:

- У пациентов с гемофилией А и высокорезагирующими ингибиторами к FVIII при проведении хирургического вмешательства или инвазивной процедуры ВФГ рекомендует терапию препаратом шунтирующего действия (rFVIIa или аКПК) по усмотрению лечащего медработника. В случае неудачи монотерапии одним препаратом шунтирующего действия, другим терапевтическим подходом будет последовательное применение этих препаратов, т.е. rFVIIa в чередовании с аКПК. Также ВФГ рекомендует внимательное клиническое наблюдение на предмет возникновения тромбоза. **КР**

Рекомендация 8.3.12:

- При крупной операции или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, при низкорезагирующих ингибиторах ВФГ рекомендует использование препарата с содержанием FVIII. У пациентов с высокорезагирующими ингибиторами ВФГ высказывается за предпочтительное применение rFVIIa по сравнению с аКПК по причине

риска тромботической микроангиопатии. ВФГ не дает рекомендаций по конкретной дозе, частоте или продолжительности терапии в связи с недостаточностью данных.

- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. **КР**

Рекомендация 8.3.13:

- При небольшой операции или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует либо проводить заместительную терапию низкой дозой фактора свертывания, либо не проводить заместительной терапии.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Особую осторожность следует проявлять при использовании rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб, при наличии у них факторов риска возникновения тромбоза (например, венозная тромбоэмболия в анамнезе, ожирение, курение, хроническая инфекция, воспаление) из-за риска острого ИМбпST и легочной эмболии. **КР**

Рекомендация 8.3.14:

- При крупных операциях или инвазивных процедурах у пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих эмицизумаб, ВФГ рекомендует внимательное клиническое наблюдение на предмет возникновения тромбоза, коагулопатии потребления или тромботической микроангиопатии. **КР**

Рекомендация 8.3.15:

- У пациентов с ингибиторной гемофилией А, получающих терапию препаратами шунтирующего действия, ВФГ рекомендует проводить клиническое наблюдение и рассмотреть возможность лабораторного мониторинга с помощью анализа генерации тромбина и других коагуляционных тестов; однако, чтобы рекомендовать такие лабораторные исследования, необходимо иметь больше данных. **КР**

Индукция иммунной толерантности

- Элиминация ингибитора с помощью индукции иммунной толерантности проходит успешно у 70-80% пациентов с тяжелой гемофилией А.⁵³⁻⁵⁵
- Ответ на ИИТ у пациентов со среднетяжелой/легкой степенью гемофилии А может оказаться хуже.^{7,17}

Рекомендация 8.3.16:

- Пациентам с гемофилией А, у которых сформировались устойчивые низкорезагирующие ингибиторы, ВФГ предлагает рассмотреть проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ). **КР**

- Успех ИИТ определяется как устойчивый отрицательный титр Бетезда в сочетании с нормальной фармакокинетикой, включая восстановление фактора >66% и период полувыведения >6 часов для стандартных КФС FVIII. После успешного проведения ИИТ возможно начало или возобновление профилактического лечения FVIII.
- Существует общее мнение, что ИИТ признается неудачной при неспособности добиться успешной толерантности организма в течение 2-3 лет после начала режима ИИТ.²⁷

Рекомендация 8.3.17:

- **Пациентам с гемофилией А и устойчивыми ингибиторами, у которых индукция иммунной толерантности не достигла успеха, или которым ИИТ никогда не проводилась, ВФГ рекомендует профилактику эмицизумабом в качестве предпочтительного терапевтического препарата по сравнению с профилактикой препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или aКПК), поскольку эмицизумаб эффективнее предотвращает кровотечения и проще в применении, так как его вводят подкожно с недельной кратностью. КР**
- Вопрос о времени начала ИИТ – это дискутируемая тема. Данные регистров за 1990-ые и 2000-ые годы указывают на то, что процент успешности ИИТ выше, когда ее начинали у пациентов с низкими титрами ингибиторов (<10 БЕ). По этой причине в клинической практике приняли выжидательную политику в отношении начала ИИТ до тех пор, пока титры ингибитора не упадут до уровня <10 БЕ. Однако в последнее время врачи стали начинать ИИТ сразу после обнаружения ингибитора вне зависимости от его титра, при этом отмечается хорошая эффективность.⁵⁶
- Оптимальный режим проведения ИИТ (препарат или доза) все еще не определен. В международном исследовании ИИТ не было выявлено различия в эффективности между режимом с низкой дозой/низкой частотой (50 МЕ/кг 3 раза в неделю) и режимом с высокой дозой/высокой частотой (200 МЕ/кг ежедневно). Однако применение режима низкой дозы/низкой частоты требовало больше времени для достижения толерантности, и в течение этого периода происходило больше кровотечений, особенно в первые 3-6 месяцев ИИТ. По этой причине данное исследование было прекращено досрочно,⁵⁷ с последующим предпочтением со стороны врачей режима высокой дозы/высокой частоты.
- Если во время ИИТ у пациентов часто происходят кровотечения, то возможно назначение профилактики препаратами шунтирующего действия (rFVIIa, aКПК) или эмицизумабом. Профилактическая терапия эмицизумабом продемонстрировала значительно большее снижение частоты кровотечений, чем профилактика препаратами шунтирующего действия.³³
- Наверное, можно отсрочить ИИТ или вообще от нее отказаться при наличии профилактики эмицизумабом, учитывая очень низкий процент кровотечений при применении этого препарата, но полемика по этому вопросу еще продолжается, и данных совсем мало. (см. выше «Варианты терапии у пациентов с ингибиторами к FVIII» – «Эмицизумаб»)
- Существует мало данных об использовании препаратов фактора с продленным периодом полувыведения или вспомогательных нефакторных препаратов для проведения ИИТ. Предварительные данные из небольших серий случаев или обсервационных исследований демонстрируют, что у некоторых пациентов с ингибиторами применение пролонгированных КФС оказалось эффективным, включая пациентов с высокореагирующими ингибиторами и тех, у кого ИИТ с помощью КФС со стандартным периодом полувыведения оказалась неудачной, или кому она никогда не проводилась; эти препараты также могут сократить продолжительность ИИТ.^{17,59,60} Данные небольшой серии исследований указывают на то, что режим FVIII 100 МЕ/кг три раза в неделю на фоне профилактики эмицизумабом является безопасным и приводит к снижению титра ингибитора.⁶¹ Для подтверждения таких наблюдений необходимо проведение более крупных рандомизированных исследований.
- В связи с тем, что проведение ИИТ требует частых инфузий (вплоть до одного раза в день), обычно необходим хороший венозный доступ. У маленьких детей тонкие вены и/или плохой венозный доступ, поэтому, как правило, для ИИТ требуется устанавливать устройство центрального венозного доступа (УЦВД). Однако применение УЦВД может приводить к осложнениям, таким как инфекции и/или тромбоз. По этой причине эмицизумаб, который вводится подкожно и не требует венозного доступа, рассматривается в качестве более простого варианта, чем стандартная ИИТ. Он также может позволить снизить дозу/частоту инфузий КФС FVIII, если его применять во время ИИТ или вместо ИИТ, хотя это не доказано. Это по-прежнему остается спорным, т.к. нет данных по риску развития ингибитора при потребовавшейся эпизодической заместительной терапии КФС во время прорывных кровотечений на профилактике эмицизумабом.
- Неизвестно, когда нужно начинать терапию эмицизумабом: до, в течение, после или вместо ИИТ.⁶² Для ответа на этот вопрос потребуются провести клинические исследования. По биохимической природе эмицизумаб отличается от FVIII, и остаётся еще много вопросов в отношении его отложенного воздействия на патологию суставов, а также иммуногенности и эффективности затрат в отношении пациентов без ингибиторов.
- Хотя был проявлен интерес к использованию иммуносупрессоров и иммуномодуляторов у пациентов с ингибиторной гемофилией, роль этих веществ пока еще не определена из-за отсутствия консенсуса по данным веществам при лечении пациентов с ингибиторами. Необходимо проведение клинических испытаний.

Профилактика фактором VIII после индукции иммунной толерантности

- После успешно проведенной ИИТ у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А следует начинать профилактику фактором VIII, сопровождая ее внимательным мониторингом клинического ответа.

- По крайней мере один КФС с продленным периодом полувыведения – rFVIII-Fc – прошел оценку толерогенного потенциала в предотвращении формирования ингибитора и создания иммунной толерантности. В настоящий момент имеются ограниченные данные о воздействии препаратов пролонгированного действия.^{58,60,63}

Смена препарата

- Несмотря на разницу во мнениях относительно развития ингибиторов при переводе пациентов на другой препарат КФС (в том числе и редкие сообщения о клинических случаях), данные крупных исследований не содержат доказательств, подтверждающих увеличение такого риска.⁶⁴⁻⁶⁶

Рекомендация 8.3.18:

- При переходе пациента с гемофилией А на другой тип или бренд препарата фактора ВФГ не отдает предпочтения выбору какого-либо конкретного вида препарата, поскольку имеющиеся фактические данные говорят о том, что смена препарата не повышает риск развития ингибитора.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ призывает выбирать препарат на основе его потенциальных преимуществ, как то: более простое введение, безопасность, эффективность и личные предпочтения.
- ПРИМЕЧАНИЕ: ВФГ поддерживает проспективный сбор данных по появлению ингибитора при использовании различных препаратов, особенно до и после смены препарата. **КР**

Рекомендация 8.3.19:

- При тяжелой гемофилии А ингибиторной формы для уменьшения эпизодов кровотечения ВФГ рекомендует профилактическое лечение пациентов предпочтительнее с помощью эмицизумаба, чем с помощью препаратов шунтирующего действия, поскольку, по всей видимости, для задач профилактики эмицизумаб превосходит шунтирующие препараты. **КР**

8.4 | Гемофилия В и ингибиторы к FIX

Генетические и внешние факторы риска

- Ингибиторы к фактору IX почти исключительно встречаются лишь у пациентов с тяжелой формой гемофилией В и очень редко - у пациентов с более легкой степенью гемофилии.⁶⁷
- У пациентов с тяжелой гемофилией В ингибиторы встречаются редко и если развиваются, то в основном у пациентов с нулевой вариацией, когда организм совсем не вырабатывает собственного фактора свертывания. В большинстве случаев это связано с крупной делецией, сдвигом рамки и нонсенс-мутациями.^{67,68} При гемофилии В не известно о какой-либо предрасположенности к развитию ингибитора, основанной на происхождении рода.

- Считается, что возникновение ингибитора при гемофилии В не связано с типом КФС фактора IX. О случаях развития ингибитора сообщается как при применении плазматических препаратов, так и рекомбинантных КФС FIX.

Частота развития ингибиторов

- При гемофилии В ингибитор у пациентов появляется нечасто; кумулятивная частота составляет до 5%.^{69,70}
- Развитие ингибитора к FIX считается самым тяжелым осложнением у пациентов с гемофилией В⁹ не только из-за утраты ответа на заместительную терапию фактором FIX, но еще и в связи с риском анафилактической реакции и нефротического синдрома.⁶⁷
- При гемофилии В ингибиторы выявляются так же, как и при гемофилии А. Ингибиторы преимущественно развиваются в период после 9-11 (медианное число) дней введения (экспозиций) и до 20 экспозиций; как правило до наступления 2-х летнего возраста.¹⁸
- Стратегии лечения ингибиторов к FIX аналогичны лечению ингибиторов к FVIII; они непосредственно направлены на контроль гемостаза и элиминацию ингибитора.
- В связи с тяжестью осложнений рекомендуется, чтобы пациенты с гемофилией В находились под внимательным наблюдением и проходили скрининг на ингибиторы каждые 6-12 месяцев с момента начала заместительной терапией КФС, а впоследствии – ежегодно.

Бремя болезни

Анафилактическая реакция на FIX

- В целом считается, что с возникновением ингибиторов бремя болезни при гемофилии В аналогично бремени болезни при гемофилии А. Однако при гемофилии В оно также может связываться с аллергической реакцией на КФС FIX. Анафилаксия возникает у 50% пациентов с ингибиторной гемофилией В,²⁰ и чаще у пациентов с нулевыми мутациями. Подобная реакция может стать первым симптомом развития ингибитора к FIX.⁶⁷
- Недавно диагностированные пациенты с тяжелой гемофилией В – особенно из семей, где есть случаи тяжелой гемофилии В ингибиторной формы и/или генетические вариации, предрасполагающие к развитию ингибитора – должны получать лечение в медицинском учреждении или больнице, где смогут справиться с тяжелой аллергической реакцией на первоначальные 10-20 введений КФС FIX и где есть оборудование для экстренной помощи при анафилаксии.⁶⁷ Реакции могут произойти и позже, но тогда они могут быть менее тяжелыми.^{20,71}

Рекомендация 8.4.1:

- Если при лечении фактором IX у пациента с гемофилией В возникает анафилаксия, то ВФГ рекомендует выполнить скрининг на наличие ингибитора к FIX, поскольку аллергическая реакция может стать первым признаком развития ингибитора. **КР**

Рекомендация 8.4.2:

- При наличии в семейном анамнезе пациента с гемофилией В ингибиторов или факторов риска к их развитию, ВФГ рекомендует проводить начальные инфузии под наблюдением в медицинских учреждениях или больницах, способных справиться с тяжелыми аллергическими реакциями. **КР**

Рекомендация 8.4.3:

- При возникновении у пациентов с гемофилией В анафилаксии в ответ на терапию фактором IX ВФГ рекомендует проведение скрининга на нефротический синдром, поскольку он чаще встречается у пациентов с ингибитором к FIX при аллергической реакции на FIX. **КР**

Рекомендация 8.4.4:

- Пациентам с ингибиторной гемофилией В и аллергической реакцией/анафилаксией на терапию фактором IX ВФГ рекомендует лечение острых кровотечений с помощью rFVIIa, однако ВФГ выступает против применения аКПК, поскольку он содержит FIX и может спровоцировать ухудшение аллергической реакции.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Что касается пациентов с ингибиторной гемофилией В с аллергической реакцией на терапию фактором IX, ВФГ сообщает о недостаточном количестве данных, чтобы рекомендовать им десенсибилизацию с помощью небольших, повторяющихся доз FIX внутривенным или подкожным введением, и признает, что у некоторых пациентов такой подход может усугубить аллергическую реакцию или вызвать анафилаксию. Если десенсибилизация к фактору IX всё же будет проводиться, то это должны делать исключительно специалисты, соблюдая осторожность и обеспечив внимательный мониторинг. **КР**

Рекомендация 8.4.5:

- По пациентам с ингибиторной формой гемофилии В и анафилаксией к фактору IX рекомендация ВФГ состоит в следующем: для лечения препаратами с шунтирующим механизмом действия предпочтительнее использовать rFVIIa, чем аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать или усугубить аллергическую реакцию. **КР**

Лечение кровотечений

- Лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В должно проводиться с консультированием в центре лечения гемофилии и с опытным в лечении ингибиторов персоналом.^{7,28}
- Лечение ингибиторной формы гемофилии В подбирается пациентам индивидуально.⁶⁷ Препарат для лечения выбирают, ориентируясь на титр ингибитора, клинический ответ на препарат, реакции на предыдущие инфузии, локализацию и природу кровотечения^{7,29}, а также исходя из наличия препарата в стране.

Рекомендация 8.4.6:

- При возникновении острого кровотечения у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В рекомендация ВФГ состоит в выборе лечения в зависимости от вида ингибитора: низкореагирующего или высокореагирующего, а также от наличия/отсутствия аллергических реакций в анамнезе больного. **КР**

Варианты терапии у пациентов с ингибиторами к FIX**Заместительная терапия КФС**

- При низкореагирующих ингибиторах можно проводить заместительную терапию КФС, при условии достаточной нейтрализации ингибитора для контроля кровотечений. В связи с тем, что аллергические реакции и анафилаксия могут произойти у вплоть до 50% пациентов с ингибиторной формой гемофилии В²⁰, важнейшим элементом является внимательное наблюдение.

Рекомендация 8.4.7:

- Пациентам с гемофилией В и низкореагирующими ингибиторами к фактору FIX для лечения ВФГ рекомендует использовать препараты с содержанием FIX при условии, что не возникает аллергической реакции на FIX. **КР**
- У пациентов с гемофилией В и высокореагирующими ингибиторами или у пациентов с низкореагирующими ингибиторами при развитии аллергической реакции или анафилаксии для купирования кровотечений возможно применение препарата rFVIIa с шунтирующим механизмом действия. Содержащийся в аКПК фактор FIX может спровоцировать или усугубить аллергическую или анафилактическую реакцию. По этой причине следует избегать применения аКПК у пациентов с гемофилией В. Тем не менее, при отсутствии подобной реакции аКПК продемонстрировал сопоставимую эффективность в остановке острого кровотечения.²⁷

Рекомендация 8.4.8:

- При развитии острого кровотечения у пациентов с гемофилией В с высокореагирующими ингибиторами к FIX ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку в состав аКПК входит FIX, и это может вызвать или усугубить аллергическую реакцию. **КР**

Традиционные гемостатические препараты с шунтирующим механизмом действия

- Альтернативными гемостатическими препаратами для предотвращения спонтанных или травматических кровотечений (т.е. для профилактического лечения) у пациентов с ингибиторной гемофилией В являются rFVIIa или – при отсутствии аллергической/анафилактической реакции к фактору FIX – препарат аКПК.^{34,47,60,72,73}

- Профилактическое лечение у пациентов с ингибиторами с помощью шунтирующих препаратов не является таким же эффективным или таким же удобным, как стандартная профилактика фактором у пациентов без ингибиторов.⁷²
- Для достижения гемостаза при терапии шунтирующими препаратами стандартным подходом является лечение препаратом rFVIIa. В общем случае аКПК может повысить риск развития анафилаксии из-за наличия в нём FIX, и по этой причине его применения следует избегать при ингибиторной гемофилии В (см. выше). Оба препарата эффективно купируют 90% скелетно-мышечных кровотечений и могут применяться для большой и малой профилактики.^{34,72} (См. таблицу 8-5.)
- Из-за отсутствия надежных лабораторных тестов для мониторинга терапии препаратами шунтирующего действия рекомендуется вести внимательный мониторинг уровня гемоглобина, кровопотери, заживления раны и клинического ответа на лечение с учетом результатов, о которых сообщают пациенты, и субъективной оценки, которую дает сам пациент.

Рекомендация 8.4.9:

- У пациентов с ингибиторной гемофилией В, получающих терапию препаратами шунтирующего действия, ВФГ рекомендует проводить клиническое наблюдение и рассмотреть возможность лабораторного мониторинга с помощью анализа генерации тромбина и других коагуляционных тестов; однако, чтобы рекомендовать такие лабораторные исследования, необходимо иметь больше данных. **КР**

Препараты в клинических исследованиях

- По нескольким новым препаратам нефакторной терапии – включая фитусиран (малая интерферирующая РНК-АТЗ [siRNA-АТЗ])⁵⁰ и антитела к ИПТФ^{51,74} - сейчас проводятся клинические исследования профилактики кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией В. Данные препараты могут обеспечить менее инвазивный путь и/или снизить частоту введения доз, и при доказанной безопасности и эффективности они могут быть одобрены к использованию.

- rFVIIa с удлинённым периодом полувыведения, продемонстрировавший гемостаз *in vitro*,⁴⁸ находится на ранней фазе клинических исследований по предотвращению кровотечений у пациентов с гемофилией В и с ингибиторами.⁴⁹ Этот препарат может снизить частоту введения доз, и при доказанной безопасности и эффективности его могут одобрить к использованию.⁴⁹

Индукция иммунной толерантности

- Опыт проведения ИИТ у пациентов с гемофилией В ограничен, так как ингибиторы при этом виде гемофилии встречаются редко. Принципы лечения аналогичны лечению ингибиторов при гемофилии А. Однако уровень успешности ниже, особенно у пациентов с аллергической реакцией на FIX. Таким пациентам перед попыткой проведения ИИТ сначала может понадобиться десенсибилизация к фактору IX, хотя об эффективности или безопасности такого подхода имеется мало данных.
- У пациентов с ингибиторной гемофилией В, имеющих в анамнезе тяжелые аллергические реакции на фактор FIX, может развиваться нефротический синдром, который может оказаться необратимым. У некоторых пациентов нефротический синдром может возникнуть при проведении ИИТ. Внимательный мониторинг необходим даже по окончании ИИТ, поскольку нефротический синдром может оказаться персистирующим.
- Мало доказательной информации о том, когда и стоит ли начинать ИИТ у пациентов с гемофилией В после выявления ингибитора. Тем не менее, у некоторых пациентов был начат курс лечения с высокой дозой/высокой частотой введения FIX до достижения толерантности, т.е. когда титр ингибитора устойчиво отрицательный, а восстановление активности фактора и период полувыведения нормализуется. Однако доказательства, подтверждающие такой подход, отсутствуют, и он базируется на опыте лечения ингибитора у больных гемофилией А. Важно проводить клинический и лабораторный мониторинг, особенно на предмет развития аллергических реакций и нефротического синдрома.

ТАБЛИЦА 8 - 5 Лечение острых кровотечений у пациентов с ингибиторной гемофилией В

Гемофилия В	Низкореагирующие ингибиторы	Высокореагирующие ингибиторы
Препарат	• FIX ^{20,a}	• rFVIIa или аКПК ^{27,b}
Мониторинг	• FIX анализ прокоагулянтной активности фактора (FIX:C)	• Тромбоэластография или тест генерации тромбина ^{46,c}

Аббревиатуры: аКПК- активированный концентрат протромбинового комплекса; FIX - фактор IX; rFVIIa - рекомбинантный активированный фактор VII.

^aПотребует введения более высоких и частых доз при сокращенном периоде полувыведения.

^bНеобходимо проявлять особую осторожность, поскольку у пациентов с ингибиторами к FIX имеется высокий риск возникновения аллергической реакции или нефротического синдрома на препараты с содержанием FIX, например, на аКПК. Однако, когда у пациента уже имеется аллергическая реакция или нефротический синдром на препараты с содержанием FIX, применения аКПК следует избегать из-за содержащегося в нем FIX.

^cТест генерации тромбина не является высокотехнологичным методом мониторинга и отсутствует в большинстве лабораторий, но сейчас все чаще используется для оценки реакции.

- Из-за малочисленности данных, о роли иммуносупрессивных препаратов у пациентов с ингибиторной гемофилией В известно немного. По этой причине нет единого мнения относительно их применения у таких пациентов.

Рекомендация 8.4.10:

- По пациентам с гемофилией В ингибиторной формы ВФГ не может дать рекомендаций относительно индукции иммунной толерантности из-за ограниченного опыта проведения ИИТ при гемофилии В.
- ПРИМЕЧАНИЕ: При попытке проведения ИИТ у пациентов с ингибиторной гемофилией В необходимо следовать высокодозным протоколам заместительной терапии аналогично рекомендациям для гемофилии А. При этом необходимо серьезно рассмотреть применение иммуносупрессии. Следует заметить, что при высокодозной ИИТ может увеличиться риск нефротического синдрома. **КР**

Профилактика FIX после индукции иммунной толерантности

- После успешно проведенной толеризации иммунного ответа у пациентов с ингибиторной гемофилией В (толери́зация определяется как возврат к устойчиво отрицательному титру ингибитора) необходимо начинать профилактическое лечение FIX с внимательным наблюдением за клиническим ответом.⁷

Хирургические и инвазивные процедуры

- Перед проведением хирургических или иных инвазивных процедур у пациентов с гемофилией В рекомендуется провести диагностику наличия ингибитора. В отношении пациентов с ингибиторной гемофилией В должны предприниматься особые меры предосторожности – как это описано в разделе «Лечение кровотечений» – включая мониторинг на предмет аллергических реакций и нефротического синдрома.
- У пациентов с низкорезагирующими ингибиторами может быть рассмотрен вариант прикрытия стандартными КФС FIX при условии выхода на достаточно высокие уровни. Пациентам с высокорезагирующими ингибиторами или пациентам, имевшим в анамнезе аллергические реакции на КФС FIX, рекомендуется терапия препаратом шунтирующего действия rFVIIa. При этом нужно понимать риск возникновения аллергической реакции или ее ухудшения у пациентов с аллергическими реакциями на FIX в связи с тем, что в состав аКПК входит FIX.
- При неудовлетворительном гемостазе с использованием препаратов rFVIIa или аКПК по отдельности, возможно их чередование³⁷. При этом нужно учитывать, что данный режим основан на небольшом наблюдательном исследовании, а также понимать, что существует риск аллергической реакции или ее усиления при использовании аКПК из-за содержащегося в нем FIX.
- Необходим внимательный периоперативный мониторинг клинического ответа на терапию препаратом шунтирующего действия, особенно на предмет тромбоза или коагулопатии

потребления. (См. выше рекомендацию 8.4.9 по клиническому мониторингу терапии препаратами шунтирующего действия.)

- После достижения гемостаза и его удержания на выбранном режиме препаратом шунтирующего действия в течение 3-5 дней, далее можно постепенно снижать его введение на протяжении одной недели или дольше.

Рекомендация 8.4.11:

- При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и низкорезагирующими ингибиторами к FIX ВФГ не высказывает предпочтения в отношении типа применяемого препарата FIX, однако рекомендует более частое введение в связи с коротким периодом полувыведения FIX. **КР**

Рекомендация 8.4.12:

- При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и ингибиторами к FIX ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать аллергическую реакцию или усугубить ее. **КР**

Рекомендация 8.4.13:

- При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией В и ингибиторами к FIX, имеющих аллергическую реакцию на FIX, ВФГ высказывается за предпочтительное использование rFVIIa по сравнению с аКПК, поскольку аКПК содержит FIX и может вызвать аллергическую реакцию или усугубить ее. **КР**

Рекомендация 8.4.14:

- При хирургическом вмешательстве или инвазивной процедуре у пациентов с ингибиторной гемофилией В ВФГ рекомендует проводить внимательный клинический мониторинг на предмет тромбоза или коагулопатии потребления. **КР**

Смена препарата

- Несмотря на разницу во мнениях относительно развития ингибиторов при переводе пациентов с гемофилией В на другой препарат КФС FIX (в том числе и редкие сообщения о клинических случаях), не достаёт доказательств, подтверждающих такой риск.⁶⁴

Рекомендация 8.4.15:

- При переходе пациента с гемофилией В на другой тип или бренд препарата фактора ВФГ не отдает предпочтения выбору какого-либо конкретного вида препарата, поскольку имеющиеся фактические данные говорят о том, что смена препарата не повышает риск развития ингибитора. Однако по этому вопросу пока не хватает строгих контролируемых исследований. **КР**

БИБЛИОГРАФИЯ

- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
- Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):786-793.
- Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):752-759.
- Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
- Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
- Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133(6):591-605.
- de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
- Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
- Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
- Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia.* 2009;15(1):227-239.
- Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2224-2231.
- Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia.* 2011;17(1):e202-e210.
- McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study, II: observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood.* 1988;71(2):344-348.
- Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2003;1(6):1228-1236.
- Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
- Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014;124(15):2333-2336.
- Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968-975.
- Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;4(4):558-563.
- Chitlur M, Warrior I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia.* 2009;15(5):1027-1031.
- Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia.* 2016;22(1):22-31.
- van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019;134(3):317-320.
- Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):930-937.
- Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21(2):227-233.
- Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood.* 2013;122(11):1954-1962.
- Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1217-1225.
- Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol.* 2018;180(4):501-510.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
- Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia.* 2007;13(3):256-263.
- Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 6):1-7.
- Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113(1):11-17.
- Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134(24):2127-2138.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-818.
- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1904-1913.
- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1684-1692.
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546-551.
- Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv.* 2017;1(17):1309-1311.
- Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv.* 2019;3(11):1722-1724.
- Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia.* 2002;8(3):280-287.
- HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
- Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv.* 2018;2(20):2780-2782.
- Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with hemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e295-e305.

44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotype monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.
48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated FVII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase I, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
52. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
53. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-528.
54. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(6):e552-e554.
59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245-252.
60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):747-755.
61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(5):789-796.
62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200-206.
65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2018;24(2):236-244.
66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):563-576.
67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589.
68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-1809.
70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
71. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-499.
72. Leissing CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood*. 2015;126(2):153-159.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(1):65-72.
74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-754.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

9 Отдельные аспекты лечения

Jerzy Windyga¹ (Джерзи Виндига) | Gerard Dolan² (Джерард Долан) | Kate Khair³ (Кейт Кейр) | Johnny Mahlangu⁴ (Джонни Махлангу) | Richa Mohan⁵ (Рича Моэн) | Margaret V. Ragni⁶ (Маргарет В. Рагни) | Abdelaziz Al Sharif⁷ (Абдельазиз Аль Шариф) | Lisa Bagley⁸ (Лиза Бэгли) | R. Sathyanarayanan⁹ (Р. Сатьянараянан) | Glenn F. Pierce¹⁰ (Гленн Ф. Пирс) | Alok Srivastava¹¹ (Алок Шривастава)

- ¹ Отделение гемостатических нарушений и терапии, Лаборатория гемостаза и метаболических нарушений, Институт гематологии и трансфузиологии, Варшава, Польша
- ² Больницы Гая и Святого Фомы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания
- ³ Центр исследования опыта и результатов лечения Исследовательского подразделения по вопросам детского здоровья, заболеваний и ограничений жизнедеятельности (ORCHID) и детская больница «Great Ormond Street», Лондон, Великобритания
- ⁴ Факультет молекулярной медицины и гематологии, Витватерсрандский университет, Национальная медицинская лабораторная служба, Йоханнесбург, ЮАР
- ⁵ Общество исследований и разработок «Empowering Minds», Нью-Дели, Индия
- ⁶ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США
- ⁷ Амман, Иордания
- ⁸ Лондон, Великобритания
- ⁹ Ченнаи, Индия
- ¹⁰ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада
- ¹¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

9.1 | Введение

- На протяжении жизни лица с гемофилией и их семьи могут испытывать разные проблемы, связанные со здоровьем, гемофилией или лечением. Сюда относятся также кровотечения и нарушения в репродуктивной сфере, которые могут испытывать носительницы, особые требования к проведению хирургических вмешательств и иных инвазивных процедур, психосоциальные вопросы и ряд сопутствующих заболеваний, обусловленных образом жизни и старением, а также другие проблемы.
- Порой данные состояния требуют сложного лечения, а потому необходимо, чтобы образовательная работа, направленная на предотвращение и/или правильное лечение проблем, освещаемых в данной главе, стала основным и постоянным элементом в сотрудничестве между лицами с гемофилией/членами их семей и многопрофильной командой лечащих их медицинских специалистов.

9.2 | Носительницы

- Самыми тяжелыми формами гемофилии, как правило, болеют мужчины, а женщин традиционно определяют как «носительниц».
- Зачастую носительницы не проявляют симптомов гемофилии, поскольку хотя у них и есть аномальный ген *F8* или *F9* на одной из X-хромосом, но в другой X-хромосоме содержится

нормальный ген *F8* или *F9*, который, как правило, работает нормально и производит уровни фактора на нижней границе нормального диапазона.

- У определённого процента носительниц уровень активности фактора VIII (FVIII) или фактора IX (FIX) является низким из-за лайонизации (случайного подавления одной из двух X-хромосом; также это называется «инактивацией X-хромосомы»), что может вызвать легкую, среднетяжелую и даже в редких случаях тяжелую гемофилию. При наличии симптомов женщинам может быть поставлен диагноз «гемофилия» с определенной степенью тяжести, также как и мужчинам с гемофилией.

Наследование гемофилии

- Женщин с патогенным вариантом гена *F8* или *F9* называют облигатными носительницами гемофилии. Облигатные носительницы гена гемофилии могут быть выявлены при анализе семейного анамнеза касательно гемофилии.
- В категорию облигатных носительниц входят:
 - все биологические дочери отца с гемофилией;
 - любая биологическая мать ребенка с гемофилией, у которой есть хотя бы один другой член семьи с гемофилией (т.е. её брат, дед по материнской линии, дядя, племянник или двоюродный брат) или член семьи с уже известным статусом носительницы (т.е. её мать, сестра, бабушка по материнской линии, тетя, племянница или двоюродная сестра);
 - любая биологическая мать двух и более детей с гемофилией.
- В число потенциальных носительниц входят:
 - любая биологическая дочь, сестра, мать, бабушка по матери, тетя, племянница или двоюродная сестра носительницы гемофилии;

- биологическая мать ребенка с гемофилией в случае отсутствия в семейном анамнезе гемофилии или ее носительниц.

Уровни фактора у носительниц

- Носительницам с уровнями FVIII/FIX в пределах нормального диапазона заместительная терапия фактором не понадобится никогда. Однако некоторые носительницы с уровнем фактора в нижнем пределе нормального диапазона (т.е. ниже 50 МЕ/дл) испытывают проблемы со свертыванием крови аналогично мужчинам с легкой степенью гемофилии (например, геморрагии после удаления зуба, хирургической операции или травмы), а также специфически женские проблемы, такие как продолжительные или обильные менструальные кровотечения.¹
- Носительницы, демонстрирующие тенденцию к кровотечениям выше, чем можно было предполагать на основании их уровня фактора, так же как и мужчины могут иметь второй коагуляционный дефект, например, вариацию гена фактора фон Виллебранда (VWF) или наследственный дефект тромбоцитов.

Рекомендация 9.2.1:

- **Носительниц гемофилии необходимо поставить на учет в центре лечения гемофилии вне зависимости от их уровня фактора.** **КР**

Рекомендация 9.2.2:

- **Носительницы гемофилии с низкими уровнями фактора должны получать лечение и наблюдаться так же, как и мужчины с гемофилией.** **КР**

Определение уровня фактора у носительниц

- Всем близким родственницам (матери, сестре или дочери) лица с гемофилией должны быть измерены уровни фактора, особенно перед проведением любой инвазивной процедуры, родами или сразу же после проявления аномальных симптомов кровоточивости.^{1,2}
- У потенциальных носительниц диагноз по возможности следует подтверждать генетическим анализом, поскольку их уровни фактора могут превышать 50 МЕ/дл.^{3,4}
- У некоторых носительниц при определении уровня фактора могут быть выявлены значения, сопоставимые с умеренной или даже тяжелой гемофилией, возникшей из-за lyonизации.⁵ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – таблица 2-1.)

Рекомендация 9.2.3:

- **У всех потенциальных и облигатных носительниц гемофилии должен быть определен уровень FVIII/FIX с целью установления исходного уровня перед масштабными процедурами, операциями или беременностью.** **КР**

Симптомы кровоточивости

- Среди симптоматических носительниц наиболее часто встречаются следующие проявления¹:
 - меноррагия (обильные менструальные кровотечения);
 - дисменорея (болезненные менструальные кровотечения);
 - послеродовые кровотечения;
 - перименопаузальные кровотечения (аномальные кровотечения в течение переходного периода менопаузы);
 - аномальные неспровоцированные кровотечения, а также после травмы или после медицинского вмешательства (например, после удаления зуба или операции).
- Гормональная терапия помогает лечить обильные менструальные кровотечения.^{6,7} В том числе используются такие варианты:
 - лекарственные формы для перорального, подкожного или трансдермального применения, содержащие эстроген/прогестерон/прогестин;
 - внутриматочные спирали, содержащие левоноргестрел (ВМС).
- Пероральный прием антифибринолитиков, например, транексамовой кислоты (15-25 мг/кг каждые 6-8 часов) также может оказаться целесообразным в лечении тяжелых менструальных кровотечений.⁸

Генетическое консультирование

- Генетическое консультирование – это крайне важный, но и сложный элемент в комплексной помощи лицам/семьям с гемофилическим диагнозом или тем, у кого такой риск существует.⁹
- Хотя объем и доступность таких услуг отличаются в разных странах¹⁰ и между отдельными центрами лечения гемофилии,¹¹ но, как правило, в комплексное генетическое консультирование входит следующее⁹:
 - сбор и анализ семейного анамнеза и историй болезни для оценки шансов появления заболевания;
 - разъяснения, касающиеся наследования, генетического тестирования, лечения, профилактики и имеющихся ресурсов;
 - консультирование с целью поддержать осознанный выбор и адаптацию к риску или медицинскому диагнозу.
- Генетическое консультирование должно учитывать существующие у человека опыт и восприятие, равно как социальные, культурные и религиозные факторы и обстоятельства, которые могут повлиять на решения и варианты выбора, связанные с генетическим статусом.
- Генетические консультанты призваны помочь как облигатным, так и потенциальным носительницам гемофилии понять свои коагулопатические и генетические риски и адаптироваться к медицинским, психологическим, семейным и репродуктивным проявлениям и воздействиям своего генетического статуса.⁹

- Основная роль генетических консультантов состоит в том, чтобы объяснить людям естественное течение болезни, сформировать их генеалогическое древо/родословную, выполнить оценку риска наследования гемофилии, содействовать генетическому тестированию, помочь осмыслить и связать воедино генетическую информацию, а также обсудить соответствующие репродуктивные варианты.⁹
- В условиях ограниченного доступа к профессионально подготовленным генетическим консультантам ответственность за предоставление важной генетической информации² часто берут на себя центры лечения гемофилии и члены команды комплексного лечения, а именно: врачи, медсестры и/или сотрудники психосоциальной службы.⁹

Психосоциальная поддержка

- Регулярное проведение психосоциальной оценки и консультирования должно быть интегрировано в медицинское сопровождение и комплексное обслуживание женщин-носительниц. Может потребоваться направить носительницу к специалистам психосоциального профиля (например, к психологу) для дальнейшей поддержки в связи с психологическими или эмоциональными проблемами, которые могут возникнуть в процессе генетического консультирования или на разных жизненных этапах.
- Сотрудничество специалистов по психосоциальной работе и генетических консультантов способно расширить общую оказываемую пациенткам помощь.
- Носительницы могут испытывать целый ряд эмоциональных и психологических воздействий, включая чувство вины, скорбь и самобичевание, связанные с репродуктивным выбором или его последствиями, например, с передачей генетической вариации.¹² В семье эти чувства могут переходить из поколения в поколение; их также могут испытывать бабушки-носительницы и отцы с гемофилией.¹²
- Важно, чтобы центры лечения гемофилии и медицинские работники (особенно генетические консультанты и клинические генетики), семьи и пациентские организации понимали, что опыт носительства гемофилии может меняться в зависимости от жизненного этапа, и что генетическое и/или психосоциальное консультирование может понадобиться не один раз.¹²
- Необходимо внедрить комплексное генетическое консультирование, включая официально организованную систему образовательной работы, ведения, наблюдения и долговременной психосоциальной поддержки носительниц.¹⁰

Генетическое тестирование

- Генетическое тестирование помогает выявить носительниц и осуществить пренатальную диагностику. По возможности носительницам должны предлагать пройти официальное генетическое тестирование, когда они достигнут достаточно зрелого возраста, чтобы понимать последствия данного диагноза и дать информированное согласие.¹³
- Важно знать и соблюдать соответствующее законодательство, регулирующее генетическое тестирование и процедуры пренатальной диагностики в стране оказания подобных услуг.
- См. также главу 4 «Генетическая оценка».

Рекомендация 9.2.4:

- **Носительницам гемофилии должно быть предложено консультирование, включающее информацию о репродуктивных последствиях и вариантах выбора.** **КР**

Пренатальная диагностика

- Пренатальная диагностика обычно предлагается для содействия репродуктивному планированию и оценке риска. Определение наличия гемофилии у зародыша мужского пола помогает родителям и медработникам принять необходимые решения по ведению беременности, например, о кесаревом сечении при родах плода с тяжелой гемофилией, чтобы уменьшить внутричерепные кровоизлияния (ВЧК), и об анестезии для матери во время родоразрешения. (См. главу 4 «Генетическая оценка».)

Планирование беременности и дородовой медицинской помощи

В организацию медицинской помощи всем беременным носительницам должно входить тесное сотрудничество между группой по лечению гемофилии и акушерами. Важно иметь четкий план родов, с которым знакомят носительницу и который записывается в ее медицинскую карту.

Уровни фактора во время беременности

- Во время беременности уровни FVIII у носительниц могут существенно вырасти вплоть до полной нормализации на поздних сроках. Однако уровни FIX, как правило, существенно не меняются.¹⁴
- Даже при уровнях факторов в третьем триместре выше 50 МЕ/дл носительницы могут испытывать аномальные кровотечения во время родов. По этой причине важно заранее получить анамнез кровоточивости носительницы и иметь её оценку по шкале кровотечений, семейный анамнез кровотечений, а также информацию о её кровотечении при последних родах. Сделать это нужно до родов,¹⁵ а, если возможно, то и до беременности.

Рекомендация 9.2.5:

- **В третьем триместре беременности носительницам гемофилии должен быть проведен анализ уровней активности FVIII/FIX для оценки риска кровотечения во время родов и в послеродовой период.** **КР**

Роды и родоразрешение

- У носительниц гемофилии нет противопоказаний к региональной (эпидуральной) анестезии при условии, что их коагуляционный скрининг в норме, а уровень соответствующего фактора превышает 50 МЕ/дл или поднят выше 50 МЕ/дл с помощью профилактического лечения.¹⁶ Анестезию должен выполнять компетентный анестезиолог с учетом параметров коагуляции у носительницы и ее уровней фактора, а также, если это требуется, с организацией терапии по соответствующему графику.

- При необходимости должна проводиться заместительная терапия фактором для поддержания уровней выше 50 МЕ/дл во время схваток и родоразрешения. Уровень должен поддерживаться в нормальном диапазоне не менее 3-х дней после вагинальных родов и не менее 5 дней после кесарева сечения.^{16,17} Путь родоразрешения у носительниц с плодом без гемофилии должен соответствовать акушерским показаниям. В случаях, когда ожидается рождение младенца с тяжелой гемофилией¹⁸, некоторые специалисты предлагают проводить роды через кесарево сечение с целью предотвратить внутричерепное кровоизлияние.
- Рождение младенцев, у которых гемофилия подтверждена или предполагается, должно быть организовано адекватно, вне зависимости от пути родоразрешения (вагинально или через кесарево сечение), для снижения риска геморрагических осложнений.¹⁴
- Необходимо избегать применения щипцов и вакуум-экстракции при вагинальных родах, равно как и инвазивных процедур в отношении плода (таких как забор крови из подлежащей головке плода или закрепление внутренних электродов на головке плода).¹⁹
- См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2 касательно заместительной терапии КФС при больших и малых хирургических операциях.

Рекомендация 9.2.6:

- **Беременные носительницы гемофилии должны рожать в больницах с доступом к специалистам гемофилического профиля, где смогут оперативно справиться с осложнениями во время схваток и при родоразрешении, обеспечивая безопасность матери и ребенка.** **КР**

Рекомендация 9.2.7:

- **ВФГ не рекомендует применять инструментальное родовспоможение у беременных носительниц гемофилии.** **КР**

Послеродовое медицинское обслуживание

- После родов у носительниц уровни FVIII и фактора Виллебранда (VWF) достаточно быстро падают,⁵ как правило, возвращаясь к исходным уровням в течение 7-10 дней, а иногда и раньше.²⁰
- В послеродовой период важно контролировать и удерживать уровни факторов из-за повышенного риска первичного и вторичного послеродового кровотечения у носительниц.²¹ Терапией первой линии в лечении⁵ послеродового кровотечения является заместительная терапия фактором, антифибринолитики (транексамовая кислота) и гормональная терапия.
- Профилактическую гормональную терапию можно начинать сразу после родов и продолжать в течение одного месяца у отдельных носительниц, предположительно имеющих повышенный риск кровотечений.⁵
- Иногда при гемофилии А в послеродовом периоде применяется десмопрессин (DDAVP).⁵ (См. главу 5 «Гемостатические

препараты» – «Другие фармакологические возможности» – «Десмопрессин».)

- У носительниц с риском поздних послеродовых кровотечений перед выпиской из роддома следует проверить уровень гемоглобина.²²
- Отсроченные кровотечения возможны вплоть до 35 дней после родов. Носительницы должны быть проинформированы о таком риске и осмотрены через 2 недели после родов. Целесообразным представляется наблюдение для контроля послеродовых кровотечений на протяжении примерно 1-2 месяцев.²²

Рекомендация 9.2.8:

- **Необходимо следить за появлением первичных и вторичных послеродовых кровотечений у носительниц гемофилии и при их возникновении проводить надлежащее гемостатическое лечение.** **КР**

Лабораторная диагностика у новорожденных

- Для оценки уровней фактора свертывания с целью раннего выявления и лечения гемофилии следует брать на анализ пуповинную кровь у всех новорожденных мальчиков, матерями которых являются носительницы гемофилии. Соответствующий специалист из команды лечения гемофилии должен сообщить родителям результаты анализов.
- Обычно у новорожденных и недоношенных младенцев без гемофилии уровни FVIII при рождении находятся в рамках нормального взрослого диапазона или слегка повышены. По этой причине большинство случаев гемофилии А можно диагностировать при рождении (за исключением легкой гемофилии А, при которой результат анализа FVIII попадает в нижний предел нормального диапазона, поэтому анализ требуется повторить, когда младенцу будет примерно 6 месяцев).²³
- В отличие от FVIII, уровни FIX у новорожденных без гемофилии значительно ниже нормальных уровней, а у недоношенных младенцев даже еще ниже.²³ По этой причине в неонатальном периоде обычно удается диагностировать тяжелую и среднетяжелую степени гемофилии В, однако у младенцев с легкой степенью заболевания потребуются повторить скрининг в возрасте 3-6 месяцев.

Рекомендация 9.2.9:

- **Младенцам мужского пола, родившимся у установленной или потенциальной носительницы гемофилии, необходимо сделать анализ пуповинной крови на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или на определение уровней активности факторов.** **КР**

Ведение пациенток с выкидышем

- Выкидыш означает самопроизвольный аборт или потерю беременности до 20 недель гестации^{24,25} в связи с полным или неполным изгнанием продуктов зачатия из матки из-за остановки развития эмбриона или из-за смерти плода в матке.²⁵

- После постановки диагноза об остановке гестации по причине смерти эмбриона или плода или из-за начавшегося выкидыша акушер проводит хирургическую эвакуацию продуктов зачатия из матки или ждет её спонтанного опорожнения.
- У пациенток с существующей гемостатической аномалией – такой как наследственная коагулопатия – при самопроизвольном аборте хирургическое лечение является предпочтительным.²⁴ В этих ситуациях необходимо адекватное гемостатическое лечение согласно рекомендованным предоперационным протоколам. (см. ниже 9.5 «Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры» и главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2 касательно заместительной терапии КФС при больших и малых хирургических операциях)
- Поскольку кровотечение при беременности почти всегда связывают с акушерским кровотечением, это означает потребность в надлежащем акушерском лечении. При возникновении кровотечения беременной носительнице также может понадобиться надлежащее гемостатическое лечение.
- Гемостатическое лечение включает в себя заместительную терапию недостающим фактором свертывания или другие методы лечения согласно протоколам лечения геморрагических осложнений у пациентов с гемофилией.

9.3 | Обрезание

- Обрезание – это широко распространенная хирургическая процедура, которую прошли до 30% мужского населения планеты.^{26,27}
- К медицинским преимуществам обрезания относится снижение риска заболеваний, передаваемых половым путем, риска рака пениса и риска рака шейки матки у сексуальных партнерш обрезанных мужчин.²⁸
- В принятые медицинские показания к обрезанию входят следующие: фимоз, парафимоз, рецидивирующий баланит и рецидивирующий баланопостит.^{27,29} Среди немедицинских причин и показаний могут быть социальные, культурные, личные или религиозные.
- При гемофилии обрезание связывается с рядом осложнений, включая длительное кровотечение, инфекцию, длительное заживление кожи/рост заболеваемости, гангрену, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и инфицирование гепатитом из-за применения зараженных препаратов крови для лечения кровотечений, риск развития ингибиторов у новорожденных, психосоциальную травму и риск смертельного исхода.^{29,30}
- К ключевым моментам, которые нужно учитывать при обрезании у пациентов с гемофилией, относятся такие индивидуальные характеристики пациента, как развитие ингибитора, венозный доступ и уход за раной, а также квалификация и ресурсы больницы/центра лечения. У пациентов обязательно начнется кровотечение при снятии швов, которое должно проводиться с заместительной терапией фактором свертывания. (См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2 касательно

заместительной терапии КФС при больших и малых хирургических операциях.)

- Необходимо провести оценку соотношения «риск-польза» и обсудить ее с семьей и прочими ухаживающими лицами.

Рекомендация 9.3.1:

- У пациентов с гемофилией процедуры обрезания должны выполняться планомерно опытным хирургом и гематологической командой в располагающем ресурсами центре гематологического лечения, где имеется доступ к концентратам фактора свертывания. **КР**

Рекомендация 9.3.2:

- У пациентов с гемофилией уровень фактора в плазме крови необходимо поднять до 80-100 МЕ/дл непосредственно перед процедурой. **КР**

Рекомендация 9.3.3:

- У пациентов с гемофилией при обрезании следует во время операции осуществить каутеризацию всех кровоточащих сосудов. **КР**

Рекомендация 9.3.4:

- При выполнении обрезания у пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует использовать в качестве адъюнктивной терапии местнодействующий фибриновый клей-герметик, применяя - при наличии - препарат, изготовленный согласно строгим процедурам снижения вирусной нагрузки/инактивации вирусов с целью минимизировать риск передачи с кровью патогенных микроорганизмов. **КР**

Рекомендация 9.3.5:

- При выполнении обрезания у пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует выстраивать заместительную терапию фактором свертывания в соответствии с клиническим течением вышеупомянутой процедуры. При необходимости продолжения заместительной терапии фактором свертывания перед ней ставится цель удерживать уровень факторов выше 50 МЕ/дл первые 3 дня и выше 30 МЕ/дл в последующие 4-8 дней. **КР**

Рекомендация 9.3.6:

- У пациентов с гемофилией после обрезания при наличии неконтролируемого кровотечения со слабым ответом на заместительную терапию и на местные кровоостанавливающие меры следует повторить определение ингибитора. **КР**

Рекомендация 9.3.7:

- У пациентов с гемофилией после обрезания следует удалять нерассасывающиеся нити швов (если применялись) через 10-14 дней после хирургической операции; неизбежное в таких случаях кровотечение следует лечить с помощью заместительной терапии фактором. **КР**

Рекомендация 9.3.8:

- При неконтролируемом кровотечении после обрезания у пациентов с гемофилией следует рассмотреть все возможные причины, в том числе кровотечение из сосудов, дефицит фактора свертывания и аномалии тромбоцитов. **КР**

Рекомендация 9.3.9:

- При неконтролируемом кровотечении после обрезания у пациентов с гемофилией следует применять адъюнктивную и поддерживающую терапию, включая переливание и местные кровоостанавливающие меры, например, использование местнодействующих средств. **КР**

9.4 | Вакцинация

- Вакцинация против инфекционных заболеваний чрезвычайно важна для предотвращения заболеваемости. Лица с гемофилией должны получить все прививки, рекомендованные для их возрастной группы.
- Сложности с вакцинацией возникают относительно:
 - способа вакцинирования;
 - вакцинации пациентов со сниженным иммунитетом (например, ВИЧ-инфицированных).
- Людям с ослабленным иммунитетом могут быть противопоказаны вакцины, содержащие живой вирус.
- Нет свидетельств того, что вакцинация приводит к развитию ингибитора.³¹

Рекомендация 9.4.1:

- Детям и взрослым с гемофилией должна проводиться такая же плановая вакцинация, что и всему населению. Но при этом для них предпочтительнее подкожный путь введения вакцины по сравнению с внутримышечным и внутрикожным, поскольку он такой же надежный и эффективный, как два последних, и при этом не требует инфузии фактора свертывания.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При исключительно внутримышечном способе вакцинации необходимо ввести дозу концентрата фактора свертывания и использовать наименьший калибр иглы (калибр 25-27).
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Дополнительно, за 5 минут до введения вакцины к месту инъекции прикладывается охлаждающий пакет, а после не менее чем на 10 минут место вакцинации прижимается с целью снизить кровотечение и отечность. **КР**

Рекомендация 9.4.2:

- У детей и взрослых с гемофилией, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ВФГ рекомендует проводить стандартную иммунизацию, включая противопневмококковую и противогриппозную вакцинацию и прививки против гепатита А и В. **КР**

Рекомендация 9.4.3:

- У детей и взрослых с гемофилией, инфицированных ВИЧ, ВФГ рекомендует избегать использования вакцин с живым вирусом (таких как вакцины против ветряной оспы, желтой лихорадки, ротавируса; пероральная полиомиелитная вакцина и комбинированная трехкомпонентная вакцина против кори, паротита и краснухи [КПК]). **КР**

9.5 | Хирургические вмешательства и инвазивные процедуры

- Хирургические вмешательства могут понадобиться как в связи с гемофилическими осложнениями, так и по не связанным с гемофилией причинам. В данном разделе обсуждаются вопросы первоочередной важности при проведении хирургических операций у пациентов с гемофилией.
- По сравнению с обычными пациентами, хирургические вмешательства у пациентов с гемофилией требуют дополнительного планирования и взаимодействия с командой медицинских специалистов.
- У задействованного анестезиолога должен быть опыт работы с пациентами с коагулопатиями.
- Для проведения нейроаксиальной анестезии требуются уровни фактора выше 50 МЕ/дл, чтобы избежать кровотечения и обеспечить отсутствие неврологических осложнений.³²
- В расписании операции должны ставиться на начало недели и в начало дня для оптимальной поддержки со стороны лаборатории и банка крови при возникновении такой необходимости.
- Достаточное количество КФС (или препаратов шунтирующего действия для пациентов с ингибиторами) должно быть доступно как для самой хирургической операции, так и для поддержания адекватного прикрытия после операции в течение времени, необходимого для заживления и/или реабилитации (о пациентах с ингибиторами см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Хирургические и инвазивные процедуры»).
- При отсутствии КФС или препаратов шунтирующего действия необходима адекватная поддержка компонентами плазмы со стороны банка крови.
- Дозы и продолжительность прикрытия с помощью КФС или иного гемостатического прикрытия зависят от вида выполняемой хирургической операции (См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2 касательно заместительной терапии КФС при больших и малых хирургических операциях.)
- Эффективность гемостаза при хирургических вмешательствах можно оценить в соответствии с критериями, разработанными Комитетом по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу (см. таблицу 9-1).³³
- Вопрос о лечении с помощью КФС или других гемостатических препаратов следует рассмотреть до проведения инвазивных диагностических процедур, таких как спинномозговая пункция, определение газов артериальной крови или любая эндоскопия со взятием биопсии.

ТАБЛИЦА 9 -1 Определение адекватности гемостаза для хирургических вмешательств³³

Отлично	Кровопотеря во время и после операции аналогична кровопотере (до 10%) у пациентов без гемофилии. <ul style="list-style-type: none"> Нет необходимости в дополнительных (внеплановых) дозах FVIII/FIX/шунтирующих препаратов и Потребовавшиеся переливания компонентов крови аналогичны тем, что выполняются пациентам без гемофилии.
Хорошо	Кровопотеря во время и/или после операции немного выше той, что ожидается у пациентов без гемофилии (на 10% - 25% выше ожидаемой), однако задействованный хирург/анестезиолог оценивает ее как клинически незначительную. <ul style="list-style-type: none"> Нет необходимости в дополнительных (внеплановых) дозах FVIII/FIX/шунтирующих препаратов и Потребовавшиеся переливания компонентов крови аналогичны тем, что выполняются пациентам без гемофилии.
Удовлетвор.	Кровопотеря во время и/или после операции выше той, что ожидается у пациентов без гемофилии (на 25%-50%); требуется дополнительное лечение. <ul style="list-style-type: none"> Необходимы дополнительные (внеплановые) дозы FVIII/FIX/шунтирующих препаратов или Требуется повышенное переливание компонентов крови (до 2-кратного повышения) по сравнению с предполагавшимся.
Неуд./ Отсутст.	Значительная кровопотеря во время и/или после операции существенно выше той, что ожидается у пациентов без гемофилии (>50%); требует вмешательства и не объясняется никакими другими хирургическими/медицинскими проблемами, кроме гемофилии. <ul style="list-style-type: none"> Неожиданная гипотензия или незапланированный перевод пациента в ПИТ в связи с кровотечением или Значительное увеличение потребовавшихся переливаний компонентов крови (>2-кратного) по сравнению с предполагавшимся.

Пояснение: Если применимо, помимо оценочного подсчета кровопотери во время хирургической операции, для оценки операционной кровопотери можно использовать данные об уровне гемоглобина до и после операции, а также информацию о количестве введенных доз эритроцитарной массы. Операционный гемостаз должен оценивать задействованный хирург и/или анестезиолог; данные должны быть документально оформлены не позднее 72 часов после операции. Хирургические вмешательства подразделяются на большие и малые. Хирургическое вмешательство определяется как большое, если требует поддержки гемостаза на протяжении более 5-ти дней подряд.

Аббревиатуры: FIX - фактор IX; FVIII - фактор VIII; ПИТ - палата интенсивной терапии.

- Десмопрессин может подойти для гемостатической помощи при хирургических вмешательствах и прочих инвазивных процедурах у пациентов с легкой гемофилией А, отвечающих на десмопрессин (без медицинских противопоказаний), при незначительных кровотечениях или при операциях.³⁴ К ограничениям в применении десмопрессина относятся: задержка жидкости в организме, гипонатриемия и тахифилаксия. О наступлении тахифилаксии свидетельствует состояние, когда при введении неоднократных доз десмопрессина с короткими перерывами (12-24 часов) наблюдается приблизительно 30%-ое падение в ответном уровне активности FVIII, начиная со второй дозы и далее при перерывах в 24 часа. По причине возможной тахифилаксии десмопрессин может быть нецелесообразным для пациентов, которым необходимо поддержание адекватного гемостаза в течение более длительных периодов времени, например, после больших хирургических операций.³⁵
 - Возможно, что комбинированное применение десмопрессина и концентрата FVIII поможет преодолеть несколько недостатков отдельного применения этих препаратов, однако в настоящее время не хватает опыта и знаний об эффективности и безопасности комбинированной терапии.³⁵
 - При необходимости – или в отсутствие КФС – десмопрессин и антифибринолитики (транексамовая кислота или аминокапроновая кислота) являются терапевтическими возможностями для гемостатической помощи при первичной заместительной терапии.³⁶ Из антифибринолитиков транексамовая кислота действует эффективнее и лучше переносится пациентами. Она также особенно действенна и уместна в случае слизистых кровотечений.
 - См. главу 5 «Гемостатические препараты» – «Другие фармакологические возможности» – «Десмопрессин».
 - Необходимо проводить диагностику ингибиторов перед хирургическим вмешательством и после операции при отсутствии адекватного ответа на терапию. (см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» - «Хирургические и иные инвазивные процедуры»)
- Рекомендация 9.5.1:**
- У пациентов с гемофилией А или В должен быть беспрепятственный доступ к экстренным и плановым хирургическим процедурам (а также к оценке по поводу целесообразности их проведения) в целях улучшения состояния здоровья или повышения качества жизни. **КР**

Рекомендация 9.5.2:

- ВФГ рекомендует осуществлять ведение пациентов с гемофилией, нуждающихся в хирургической операции, в центрах комплексного лечения гемофилии, либо консультируясь с такими центрами. **КР**

Рекомендация 9.5.3:

- При показаниях к хирургической операции пациентам с гемофилией должно предоставляться достаточное количество концентратов факторов свертывания как во время самой операции, так и для поддержания адекватного прикрытия после операции в течение периода, необходимого для восстановления и/или реабилитации. **КР**

Рекомендация 9.5.4:

- ВФГ рекомендует, чтобы в центрах, где пациентам с гемофилией проводятся хирургические операции, имелась адекватная лабораторная поддержка для надежного мониторинга уровней фактора свертывания в периоперативном периоде. **КР**

Рекомендация 9.5.5:

- При проведении хирургических операций у пациентов с легкой гемофилией А ВФГ рекомендует десмопрессин в качестве гемостатического средства, если пациент демонстрирует хороший терапевтический ответ на пробу десмопрессина перед операцией.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Десмопрессин не рекомендуется для поддержания гемостаза во время хирургической операции у пациентов с легкой гемофилией А при неудовлетворительном ответе на десмопрессин (касательно подъема уровней активности FVIII в плазме) или при наличии у них противопоказаний к десмопрессину (например, серьезные сердечно-сосудистые заболевания).
- ПРИМЕЧАНИЕ: Из-за риска тахифилаксии десмопрессин нельзя давать дольше 3-5 дней, за исключением случаев, когда возможен тщательный мониторинг пациента и его перевод на концентрат фактора свертывания при возникновении тахифилаксии. По этой причине, если ожидаемая продолжительность лечения превышает 3-5 дней (например, после большой хирургической операции), медработники с самого начала могут решить совсем не использовать десмопрессин.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Десмопрессин является препаратом первого выбора для пациентов с легкой гемофилией А, позволяя избегать расходов на КФС и экспозиции концентратов FVIII, а, следовательно, и потенциального риска развития ингибитора, который растет по мере увеличения количества дней введения.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Учитывая потребность в тщательном мониторинге, таких пациентов должна вести команда опытных гематологических специалистов. **КР**

Рекомендация 9.5.6:

- При проведении хирургических операций у пациентов с гемофилией нужно рассмотреть возможность применения антифибринолитиков и местнодействующих гемостатических средств в случае, если возникнет потребность в дополнительных препаратах помимо заместительной терапии фактором. **КР**

Рекомендация 9.5.7:

- В состав оценки до и после хирургической операции у всех пациентов с гемофилией А и В должны входить скрининг на ингибиторы и тест на ингибиторы. **КР**

Рекомендация 9.5.8:

- ВФГ высказывается против нейроаксиальной анестезии при проведении хирургических операций у пациентов с гемофилией. Если нейроаксиальная анестезия необходима, то выполнять ее нужно исключительно под адекватным прикрытием фактором свертывания, поскольку не установлено, насколько нейроаксиальные процедуры безопасны для пациентов с гемофилией.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Следует отметить, что в некоторых центрах нейроаксиальная анестезия допустима после восстановления гемостаза у пациента с гемофилией, в то время как в других центрах эта процедура не рекомендуется, и предпочтение отдается общей анестезии. **КР**

Рекомендация 9.5.9:

- Пациенты с легкой гемофилией А, а также все пациенты с гемофилией, впервые получающие интенсивную заместительную терапию фактором, подвергаются особому риску развития ингибитора. По этой причине они должны пройти повторный скрининг на наличие ингибитора в течение 4-12 недель после операции. **КР**

Рекомендация 9.5.10:

- ВФГ высказывается против применения концентрата протромбинового комплекса (КПК) при необходимости интенсивной заместительной терапии у хирургических пациентов с гемофилией В. Это объясняется риском накопления факторов свертывания II, VII и X, что может быть связано с повышенным риском тромботических осложнений. **КР**

Рекомендация 9.5.11:

- ВФГ рекомендует проводить заместительную терапию на протяжении не менее 3 дней при малых хирургических вмешательствах и не менее 7-10 дней при больших хирургических операциях. **КР**

Рекомендация 9.5.12:

- ВФГ высказывается против рутинного проведения медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов с гемофилией А и В при проведении больших операций. **КР**

9.6 | Половая сфера

- Лица с гемофилией способны вести совершенно нормальную половую жизнь.³⁷ Хотя сексуальное здоровье, как правило, недостаточно оценивают в обычной практике оказания медицинской помощи лицам с гемофилией, недавние исследования показали, что сложности в половой жизни у этих людей отмечаются значительно чаще по сравнению с населением в целом.³⁸
- Гемофилические осложнения могут сопровождаться сексуальной дисфункцией, например, отсутствием либидо или импотенцией. Боль, боязнь боли или приём обезболивающих могут повлиять на сексуальное влечение, а гемофилическая артропатия может накладывать физические ограничения на половой акт.
- Пожилой возраст, кровоизлияния в суставы и их состояние – все это понижает уровень сексуального здоровья; при этом плохое сексуальное здоровье в значительной степени коррелирует с ухудшением общего состояния здоровья.³⁸
- Лица с гемофилией сообщают о том, что скованность в суставах влияет на их половую жизнь (53%), что они испытывают боль в суставах во время полового акта (53%), и что не имеют адекватной информированности о сексуальной активности.³⁹
- Иногда в результате полового акта может произойти кровоизлияние в мышцы (например, в подвздошно-поясничную), что требует активного лечения или узконаправленного консультирования для сокращения рецидивов.⁴⁰ (см. главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата»)
- На половую сферу также могут повлиять осложнения, вызванные вирусными заболеваниями, такими как хронический вирусный гепатит С (ВГС) и ВИЧ-инфекция.⁴⁰
- Возрастные болезни, например, гипертензия или сахарный диабет, тоже могут привести к проблемам в половой сфере, равно как и определенные лекарственные препараты, назначенные для терапии сопутствующих заболеваний.
- В некоторых случаях может помочь пероральный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил). Обратите внимание, что данные лекарственные средства незначительно ингибируют агрегацию тромбоцитов в лабораторных условиях (*in vitro*) и могут вызвать носовое кровотечение из-за сужения просветов сосудов слизистой носа.
- Помимо физического влияния на половую жизнь, лица с гемофилией могут испытывать также проблемы социального и психологического характера в отношении своего сексуального здоровья. Опасения возможных кровотечений из-за сексуальной активности, отсутствие влечения, проблемы с восприятием своего тела, страх быть отверженным, побочное действие лекарств, боль и усталость – все это, по информации от лиц с гемофилией, влияет на их сексуальную жизнь.⁴⁰
- Культурные нормы могут играть роль в решении человека, обсуждать или не обсуждать проблемы сексуального здоровья со своим доктором. Некоторым людям некомфортно поднимать эту тему, поэтому все медицинские специалисты в команде комплексного лечения должны

владеть информацией и уметь вовлечь пациентов в разговор об их сексуальном здоровье и качестве жизни. Этот подход следует внедрить в стандартную практику оказания медицинской помощи.⁴⁰

- Гематоспермия (определяется как видимое присутствие крови в сперме) не является редкостью у мужчин с гемофилией и иногда может вызывать серьезную озабоченность у них и их партнеров.
- Гематоспермия редко бывает связана с серьезными нарушениями, тем не менее поскольку за ней может скрываться более серьезная патология, такие случаи требуют дальнейшего исследования.

Рекомендация 9.6.1:

- У взрослых пациентов с гемофилией в рамках стандартного медобслуживания следует проводить оценку проблем сексуального здоровья для решения возможных последствий, возникающих по причине возраста, кровоизлияний в суставы, суставных болей и скованности, мышечных кровоизлияний (например, в подвздошно-поясничную мышцу), которые иногда могут возникать во время полового акта. **КР**

Рекомендация 9.6.2:

- В отношении пациентов с гемофилией и сопутствующими заболеваниями, когда гемофилические осложнения сопровождаются нарушениями половой функции, ВФГ рекомендует, чтобы медицинские работники в центрах лечения гемофилии комплексно и последовательно применяли многоаспектный психосоциальный подход, включающий открытый разговор о половой сфере и качестве жизни. **КР**

9.7 | Психосоциальные вопросы

- Тяжелая гемофилия связана с серьезной психологической и экономической нагрузкой, которую испытывают люди с гемофилией и ухаживающие за ними лица.⁴¹ Психологическая и социальная поддержка являются важными компонентами комплексной помощи при гемофилии, поскольку это заболевание может влиять на многие аспекты повседневной и семейной жизни.⁴²
- Психосоциальная помощь – это важный аспект оказания медицинских услуг лицам и семьям, у которых диагностирована гемофилия и которые испытывают связанные с болезнью сложности.
- Эту помощь оказывает социальный работник центра лечения гемофилии и/или другие специалисты в составе команды комплексного лечения. В основные обязанности входят следующие:
 - Предоставлять максимально возможный объем информации обо всех сферах лечения, затрагивая различные аспекты жизни с гемофилией
 - физический, психологический, эмоциональный и

экономический; в объяснениях использовать терминологию, понятную пациентам/членам их семей.

- Предоставлять психосоциальную поддержку и консультации пациентам, их родителям и другим членам семьи (включая братьев и сестер без гемофилии).
 - Взаимодействовать и напрямую общаться с детьми, болеющими гемофилией, по вопросам их лечения, а не только разговаривать с их родителями.
 - Оценивать соблюдение режима лечения (приверженность) и поднимать связанные с этим вопросы.
 - Помогать пациентам понимать и решать проблемы и сложности, связанные с учебой или работой.
 - Поощрять выстраивание пациентами и членами их семей поддерживающих социальных связей (например, создавая группы поддержки или включаясь в уже существующие при своем центре лечения гемофилии и в пациентской организации).
 - Сотрудничать с пациентской организацией для ведения образовательной работы с пациентами, их семьями и медработниками, а также для адвокации в поддержку медицинской помощи при гемофилии.
 - При отсутствии социальных работников задействовать в оказании помощи учреждения здравоохранения на местах.
 - Поддерживать намерение пациентов, членов их семей и ухаживающих лиц обсуждать сложности и проблемы, связанные с психическим здоровьем, например, депрессию и тревожность.
 - Распознавать тревожные симптомы выгорания и депрессии (т.к. эти состояния часто встречаются при хронических заболеваниях), давать рекомендации и указывать на ресурсы, которые помогут справиться с этими состояниями.
 - Мотивировать пациентов на участие в плодотворной и приносящей удовлетворение деятельности дома и на работе.
- См. ниже 9.9 «Медицинские аспекты старения» – «Психосоциальные аспекты старения».

Рекомендация 9.7.1:

- В рамках комплексного лечения гемофилии ВФГ рекомендует оказание психологической и социальной поддержки пациентам с тяжелой гемофилией; в случае отсутствия психологов или социальных работников следует задействовать в оказании помощи местные учреждения здравоохранения. **КР**

Рекомендация 9.7.2:

- ВФГ рекомендует, чтобы центры лечения гемофилии помогали пациентам и их семьям с объединением или вхождением в группы/круг социальной поддержки и приветствовали их участие в работе своей пациентской организации. **КР**

Рекомендация 9.7.3:

- ВФГ рекомендует, чтобы пациентам с гемофилией в центрах лечения гемофилии и в пациентских организациях были предложены соответствующие программы, помогающие благополучно справляться с возрастными изменениями при старении организма. Для этого необходимо оценивать возрастные изменения у пациентов, проводить оценку и предупреждение сопутствующих заболеваний и функциональных нарушений, когнитивных и эмоциональных способностей, выявлять депрессию и направлять на лечение, а также усиливать социальные связи пациентов. **КР**

9.8 | Сопутствующие заболевания

- Рост продолжительности жизни лиц с гемофилией – благодаря серьезному прогрессу в гемофилической помощи, включая доступ к надежным и эффективным концентратам фактора свертывания – в то же время поставил ряд новых сложных задач. Все больше людей с гемофилией доживают до появления возрастных болезней сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, почек, рака/злокачественных новообразований.⁴³
- В результате в центрах лечения гемофилии все чаще требуются узкие специалисты, в услугах которых раньше редко возникала необходимость, а именно: кардиологи, эндокринологи и онкологи.⁴⁴
- Как правило, сопутствующие заболевания у пожилых пациентов с гемофилией следует лечить, консультируясь с соответствующими специалистами, как это делается у лиц того же возраста без гемофилии. Однако при этом лечение следует корректировать, если риск кровотечений возрастает из-за применения инвазивных процедур или лекарственных препаратов, способных вызывать кровотечения.⁴⁴

Рак/злокачественные новообразования

- С возрастом увеличивается риск возникновения раковых заболеваний. Это также верно и в отношении пациентов с гемофилией.⁴⁵
- Известно и документально подтверждено, что среди пожилых пациентов с гемофилией выше уровень распространения связанных с вирусами злокачественных опухолей, вызванных инфицированием ВИЧ (например, неходжкинская лимфома, базальноклеточная карцинома, саркома Капоши) и ВГС (например, гепатоцеллюлярная карцинома).⁴⁶⁻⁴⁸
- Неясно, влияет ли гемофилия на частоту встречаемости других видов рака у лиц с гемофилией, и неясно, влияет ли гемофилия на клиническое развитие злокачественной опухоли.⁴⁹⁻⁵¹
- Судя по последним аналитическим данным, уровень смертности от рака среди лиц с гемофилией практически такой же, что и среди населения в целом⁵² (за исключением смертности от гепатоцеллюлярной карциномы из-за инфицированности хроническим гепатитом).

- Следующие факторы увеличивают риск кровотечений у лиц с гемофилией и раком⁴⁴:
 - использование инвазивных диагностических и терапевтических процедур;
 - тромбоцитопения, вызванная химиотерапией и/или радиотерапией.
- По этой причине гемостатическое лечение должно обеспечиваться не только эпизодически во время инвазивных процедур, но также и в виде постоянной профилактики в случаях тяжелой тромбоцитопении, вызванной химиотерапией и/или радиотерапией.⁴⁴
- Достоверно не известно, какое количество тромбоцитов является безопасным для пациентов с гемофилией и злокачественной опухолью. Некоторые специалисты рекомендуют рассматривать профилактику с замещением дефицитного фактора свёртывания при уровне тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ наряду с лечением тромбоцитопении,⁴⁴ хотя в предыдущих исследованиях предлагалось начинать профилактику при падении уровня тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в связи с риском кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС) и других серьезных кровотечений.⁵³ (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)
- Поскольку сама по себе тромбоцитопения не дает антитромботического эффекта, следует рассмотреть необходимость антитромботической профилактики при типах злокачественных опухолей, которые связывают с высоким риском тромбоза.⁴⁴
- Пациентам с гемофилией при постановке ракового диагноза, который в общей популяции связывают с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), профилактика тромбоэмболии может не понадобиться, так как при дефиците фактора свертывания пациенты относительно защищены от развития ВТЭ.^{53,54}

Рекомендация 9.8.1:

- У пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует проведение соответствующего их возрасту скрининга на наличие онкологических заболеваний. **КР**

Рекомендация 9.8.2:

- Во время диагностики и лечения злокачественных опухолей у пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует выполнение адекватной заместительной терапии фактором, насколько этого требует минимизация риска кровотечений. **КР**

Рекомендация 9.8.3:

- Если у пациентов с гемофилией химиотерапия или радиотерапия сопровождается тяжелой и длительной тромбоцитопенией, ВФГ рекомендует непрерывную профилактическую заместительную терапию. **КР**

Рекомендация 9.8.4:

- Противоопухольевая терапия для пациентов с гемофилией и раковым диагнозом должна быть такой же, что рекомендована для населения в целом. **КР**

Рекомендация 9.8.5:

- У пациентов с неингибиторной гемофилией и раковым диагнозом ВФГ рекомендует принимать решения о профилактике венозной тромбоэмболии на основе индивидуальной оценки риска кровотечения и тромбообразования у конкретного пациента. Такая профилактика у пациентов, получающих концентраты фактора, должна вестись под строгим контролем с тем, чтобы удерживать уровни фактора ниже диапазона, в котором появляется риск развития ВТЭ.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Медикаментозная тромбопрофилактика у пациентов с неингибиторной гемофилией и раковым диагнозом должна следовать тем же рекомендациям, что и для всего населения при условии проведения надлежащей заместительной терапии фактором и с учетом того, что замещение фактора до высоких уровней, превышающих норму, является потенциальным риском возникновения ВТЭ. **КР**

Острое нарушение мозгового кровообращения/инсульт

- Пациенты с гемофилией предрасположены к геморрагическим инсультам – самому серьезному виду кровоизлияний у этой группы населения; однако сообщается также и об ишемических/тромботических инсультах.^{55,56} (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)

Фибрилляция предсердий

- Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) – это самый распространенный тип аритмии, которую связывают со значительным увеличением риска эмболического инсульта. Частота этого заболевания в общей популяции с возрастом повышается, начинаясь от <0,1% у пациентов моложе 55 лет, до 3% у пациентов в возрасте 65 - 69 лет и вплоть до 9% у пациентов старше 80 лет.⁵⁷⁻⁵⁹
- Результаты недавних исследований показывают, что заболеваемость фибрилляцией предсердий у пациентов с гемофилией аналогична уровню, зарегистрированному для их ровесников в общей популяции.⁶⁰
- Нет оснований полагать, что у пациентов с гемофилией и фибрилляцией предсердий существует защита от тромбоэмболических осложнений.
- Лечение неклапанной фибрилляции предсердий включает стратегии ритмовождения, такие как кардиоверсия или абляция; однако данные стратегии не всегда снимают необходимость антикоагулянтной терапии.⁵⁴
- К участию в отборе пациентов с гемофилией, имеющих высокую вероятность успешной кардиоверсии, должен привлекаться кардиолог центра лечения гемофилии.⁴⁴

- Оклюзия ушка левого предсердия может стать вариантом лечения для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений и кардиоэмболии.⁶¹
- У пациентов без геморрагического диатеза решение о антикоагулянтном лечении при фибрилляции предсердий принимается через соотнесение риска возникновения инсульта у конкретного пациента (считается по шкале CHA₂DS₂-VASc) с оцениваемым риском кровотечения из-за проводимой антикоагулянтной терапии (риск кровотечения в связи с антикоагулянтной терапией при фибрилляции предсердий для общей популяции рассчитывается по шкале HAS-BLED).⁵⁴
- Какие-либо данные, подтверждающие или опровергающие гипотезу, что шкала CHA₂DS₂-VASc и шкала HAS-BLED одинаково применимы и у пациентов с гемофилией, отсутствуют.^{54,60}
- Руководства по лечению фибрилляции предсердий у пациентов с гемофилией, основанные на доказательной базе, отсутствуют.

Рекомендация 9.8.6:

- Пациентов с гемофилией и неклапанной фибрилляцией предсердий должны лечить медицинские группы, состоящие из опытных гематологов и кардиологов. **КР**

Рекомендация 9.8.7:

- ВФГ рекомендует оказывать клиническую помощь пациентам с тяжелой или среднетяжелой гемофилией и фибрилляцией предсердий, учитывая исходные уровни FVIII/FIX и риск инсульта через соотнесение риска инсульта у конкретного пациента (рассчитывается по шкале CHA₂DS₂-VASc) с оценкой риска кровотечения из-за проводимого антикоагулянтного лечения. При этом от антикоагулянтной терапии воздерживаются, если риск инсульта признается ниже риска кровотечения. **КР**

Рекомендация 9.8.8:

- Пациентам с гемофилией и фибрилляцией предсердий при высоком риске кровотечений и тромбоемболии ВФГ рекомендует выполнять окклюзию ушка левого предсердия, особенно если долговременная заместительная терапия дефицитным фактором свертывания не представляется возможной.
- ПРИМЕЧАНИЕ: До выполнения окклюзии ушка левого предсердия пациенты с гемофилией и фибрилляцией предсердий должны пройти индивидуальную оценку риска кровотечения и тромбоемболии; сама процедура проводится в консультации с кардиологом. **КР**

Рекомендация 9.8.9:

- В отношении пациентов с гемофилией, у которых риск возникновения инсульта (в связи с неклапанной фибрилляцией предсердий) высокий или перевешивает риск геморрагических осложнений, ВФГ рекомендует

тщательное изучение возможности применения антикоагулянтов.

- ПРИМЕЧАНИЕ: Выбор между пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК) и антагонистами витамина К (АВК) зависит от местных протоколов лечения, наличия антидотов для прекращения антикоагуляции и возможности поддержания адекватных остаточных уровней дефицитного фактора свертывания.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Несмотря на ограниченность доказательной базы по таким назначениям у пациентов с гемофилией, большинство экспертов предлагает поддерживать остаточную активность дефицитного фактора свертывания с учетом индивидуальных особенностей пациента на уровне $\geq 15-30$ МЕ/дл при проведении антикоагулянтной терапии в связи с фибрилляцией предсердий.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Поскольку терапевтический ответ на ППОАК и АВК может быть разным, решения по проведению антикоагулянтной терапии должны исходить из индивидуального подхода к пациенту и приниматься совместно с кардиологом. **КР**

Рекомендация 9.8.10:

- Пациентам с ингибиторной гемофилией антитромботическая терапия, как правило, противопоказана. **КР**
- Необходимы дополнительные исследования для улучшения понимания безопасности антитромботической терапии у пациентов, находящихся на лечении эмицизумабом, при гемофилии А, осложненной ингибиторами к FVIII.

Венозная тромбоемболия/тромбоз

- Считается, что дефицит фактора свертывания защищает пациентов с гемофилией от развития венозной тромбоемболии (ВТЭ).
- Спонтанная ВТЭ нетипична для пациентов с гемофилией, в том числе и для лиц с наследственной тромбофилией. Однако вместе с тем сообщалось о случаях ВТЭ, связанных с хирургическими вмешательствами (например, при полном эндопротезировании коленного или тазобедренного сустава, либо при большом хирургическом вмешательстве на органах брюшной полости из-за онкологического заболевания). Было выдвинуто предположение, что в такой клинической ситуации естественная защита от ВТЭ была ослаблена введением больших доз концентратов дефицитного фактора свертывания.⁶²⁻⁶⁴
- Интенсивная заместительная терапия с помощью концентрата протромбинового комплекса (КПК) у пациентов с гемофилией В способна привести к накоплению факторов свертывания II, VII и X, что может связываться с повышенным риском развития ВТЭ.⁶⁵
- Интенсивная терапия с помощью препаратов шунтирующего действия может быть также связана с повышенным риском развития ВТЭ.^{54,65}
- Одновременное применение эмицизумаба и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) также может привести к тромботическим осложнениям,

включая ВТЭ и тромботическую микроангиопатию.⁶⁶ (см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания»)

- В настоящее время нет научно обоснованного консенсуса о том, как лечить ВТЭ у пациентов с гемофилией. Высказывалось предположение, что можно вводить антикоагулянты в терапевтических дозах, если уровни дефицитных факторов свертывания удерживаются выше 30 МЕ/дл⁴⁴ или выше 15 МЕ/дл.⁵⁴
- Гемостатический ответ на препарат шунтирующего действия зачастую непредсказуем. По этой причине антитромботические средства должны применяться только у пациентов с гемофилией и высокореагирующими ингибиторами, у которых повышен риск развития тромбозов. В редких случаях риск оставленного без лечения тромбоза может перевесить риск геморрагических осложнений, и, следовательно, обосновать применение антитромботических препаратов. (В отношении пациентов с ингибиторами см. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания».)

Рекомендация 9.8.11:

- При проведении хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией, имеющих высокий риск возникновения венозной тромбоэмболии (например, при крупной ортопедической хирургической операции, крупной операции на органах брюшной полости в онкологии или при длительной иммобилизации после операции), ВФГ рекомендует оценивать индивидуальный риск возникновения ВТЭ у пациента. **КР**

Рекомендация 9.8.12:

- ВФГ рекомендует рассмотреть применение механических способов тромбопрофилактики у пациентов с гемофилией, получающих хирургическое лечение, связанное с высоким риском венозной тромбоэмболии и геморрагическими осложнениями.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** В отличие от медикаментозной тромбопрофилактики, механические способы тромбопрофилактики не связаны с риском геморрагических осложнений. **КР**

Рекомендация 9.8.13:

- Для пациентов с гемофилией, у которых соотношение риска кровотечений в сравнении с риском развития венозной тромбоэмболии складывается в пользу медикаментозной тромбопрофилактики, ВФГ рекомендует ту же лечебную практику, что и для общей популяции, при условии проведения адекватной заместительной терапии.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Решению о проведении антикоагулянтной терапии у пациента с гемофилией всегда должна предшествовать оценка существующих у него индивидуальных рисков кровотечения и тромбоза. У некоторых пациентов с гемофилией риск неконтролируемого кровотечения может перевесить плюсы от антикоагуляции. **КР**

Рекомендация 9.8.14:

- У пациентов с гемофилией без ингибиторов ВФГ рекомендует использовать профилактические дозы антикоагулянтов, только после обеспечения гемостатического контроля с помощью адекватной заместительной терапией.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Антикоагулянты нельзя применять, если риск неконтролируемого кровотечения превзойдет плюсы от антикоагуляции.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Эта рекомендация не относится к пациентам с ингибиторной гемофилией, которым, как правило, антикоагулянты противопоказаны. **КР**

Рекомендация 9.8.15:

- При остром эпизоде венозной тромбоэмболии у пациентов с гемофилией без ингибиторов ВФГ рекомендует применение высокоинтенсивной антикоагулянтной терапии с минимальной продолжительностью под прикрытием заместительной терапии фактором свертывания и под пристальным клиническим и лабораторным контролем.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Эта рекомендация не применима к пациентам с ингибиторной гемофилией, которым, как правило, антикоагулянты противопоказаны. **КР**
- Необходимы дополнительные исследования для улучшения понимания безопасности антитромботической терапии у пациентов, находящихся на лечении эмицизумабом при гемофилии А, осложненной ингибиторами к FVIII.

Метаболический синдром

- Метаболический синдром связывают с ожирением и гиподинамией. Оба состояния распространены среди пациентов с гемофилией старшего возраста из-за тяжелой гемофилической артропатии.⁴³
- В развитых странах ожирение (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²) является одной из самых серьезных проблем со здоровьем как среди всего населения, так и среди пациентов с гемофилией.⁶⁷ Также растет и количество пациентов с гемофилией, имеющих избыточный вес.⁶⁸
- Ожирение влияет на физическую активность и у детей,⁶⁹ и взрослых.⁷⁰ И хотя исследований, где бы рассматривалось влияние ожирения на пациентов с гемофилией, немного, но есть свидетельства, что избыточный вес оказывает существенное воздействие на объем движения в суставах нижних конечностей, на их функциональные возможности, а также на суставную боль и, возможно, сильно влияет на общее качество жизни.^{71,72}
- Лишний вес и ожирение могут по-разному влиять на частоту кровотечений: у некоторых пациентов с избыточным весом/ожирением кровотечения случаются реже, однако это может быть связано со сниженными уровнями физической активности; с другой стороны, при гемофилии у пациентов с ожирением наблюдается тенденция к увеличению кровоизлияний в суставы по сравнению с больными гемофилией без ожирения.⁷⁰

- У пациентов с гемофилией, страдающих ожирением, затруднен венозный доступ. А это может мешать им самостоятельно проводить инфузии, таким образом ухудшая следование режиму профилактического лечения.⁷³ При неполном соблюдении профилактического режима количество суставных кровоизлияний может увеличиться, что в итоге усилит гемофилическую артропатию и остеоартрит у пациентов с гемофилией и ожирением.⁷⁰
- При гемофилии у пациентов с избыточным весом или ожирением по-иному восстанавливается активность фактора. Так, у детей с ожирением наблюдаемое медианное значение восстановления фактора FVIII составило (2,65) по сравнению со значением (1,94) у детей нормального веса.^{74,75}
- Для некоторых пациентов с ожирением может оказаться эффективным дозирование препарата по безжировой массе тела; это одновременно снижает стоимость лечения, поскольку рассчитывается по массе тела. Однако для установления оптимальной дозировки у каждого пациента необходимо провести фармакокинетические исследования, включая оценку остаточных и пиковых уровней, а также уровней фактора в дополнительные моменты времени.
- Необходимо, чтобы центры лечения гемофилии предлагали всем пациентам возможность контроля за весом для укрепления здоровья. Это должно включать следующее:
 - информирование родителей о правильном питании для детей, а также взрослых с гемофилией;
 - программы контроля за весом;
 - психологическая поддержка;
 - программы физических упражнений (желательно под контролем специалиста ЛФК из центра лечения гемофилии);
 - лекарственная терапия;
 - бариатрическая хирургия;
 - сотрудничество с медработниками/хирургами, специализирующимися на ожирении, или направление пациентов к таким специалистам.
- Бариатрическая хирургия может быть проведена пациентам с гемофилией при морбидном ожирении.⁷⁶

Рекомендация 9.8.16:

- У пациентов с гемофилией следует регулярно измерять рост и вес для наблюдения за индексом массы тела. **КР**

Рекомендация 9.8.17:

- Пациентов с гемофилией и избыточным весом или ожирением следует направлять за получением рекомендаций по питанию и/или по контролю за весом. **КР**

Рекомендация 9.8.18:

- Пациентам с гемофилией и ожирением заместительная терапия факторами FVIII или FIX должна проводиться на основе безжировой массы тела после оценки индивидуальной фармакокинетики. **КР**

Сахарный диабет

- Об уровне распространения сахарного диабета у лиц с гемофилией известно мало. Однако выяснено, что процент таких больных среди популяции с гемофилией выше, чем среди обычного населения.⁴³
- Назначенный для лечения инсулин можно вводить подкожно, не вызывая кровотечений, и без заместительной терапии фактором.³⁷
- Повышенный вес/ИМТ у пациента является одним из основных факторов риска развития не только сахарного диабета, но и атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и дальнейшего повреждения суставов с артропатией. По этой причине рекомендуется физическая активность и лечебная физкультура с целью предотвратить дальнейшее ухудшение состояния суставов.⁴³

Рекомендация 9.8.19:

- Пациенты с гемофилией должны проходить такой же скрининг на наличие диабета, как и население в целом. **КР**

Рекомендация 9.8.20:

- В лечении диабета у пациентов с гемофилией должны применяться те же стратегии, что и у всего населения. Назначенный для лечения инсулин можно вводить подкожно, что не вызывает кровотечений и не требует заместительной терапии фактором. **КР**

Заболевания почек

- По сравнению с общей популяцией у лиц с гемофилией отмечается повышенная частота заболеваний почек. Кроме того, вероятность смерти, вызванной отказом почек, у пациентов с гемофилией почти в 50 раз выше, чем у населения в целом.⁴⁵
- Возрастающая частота заболеваний почек при гемофилии у пациентов более старшего возраста, вероятно, связана с сочетанием нескольких сопутствующих факторов риска:^{44,45}
 - пожилой возраст;
 - принадлежность к небелому населению;
 - гипертензия;
 - почечные кровотечения в анамнезе и гематурия, возможно, в результате повреждения структуры почек;
 - ВИЧ-инфекция и комбинированная антиретровирусная терапия;
 - применение антифибринолитических аминокислот.
- По этой причине среди пациентов с гемофилией может расти потребность в диализе.⁴⁴
- Выбор между перитонеальным диализом и гемодиализом у пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, зависит от индивидуальных особенностей пациента (например, у пациентов с циррозом и/или асцитом имеется повышенный риск инфицирования).⁴⁵
- В теории перитонеальный диализ, при котором прикрытие фактором требуется лишь во время установки катетера, предпочтительнее гемодиализа. С другой стороны, проведение

перитонеального диализа связано с высоким риском перитонеальных инфекций, особенно у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С и ВИЧ. Таким образом, зачастую выбирают гемодиализ, применяя гепарин и однократную дозу КФС до и после каждой процедуры.⁴⁴

- При выборе гемодиализа обязательна установка устройства центрального венозного доступа. Перед внедрением этого устройства уровни фактора должны быть в диапазоне 80-100 МЕ/дл, а затем поддерживаться в пределах от 50 до 70 МЕ/дл в течение 3-х дней после установки.^{45,77}

Остеопороз

- Было выявлено, что минеральная плотность костной ткани (МПК) у лиц с гемофилией ниже. Повышенное число суставов с артропатией, потеря суставной подвижности и атрофия мышц, приводящая к гиподинамии, снижают показатель МПК.^{78,79}
- Неясно, требуется ли регулярно контролировать костную массу у пациентов с гемофилией; возможно, это было бы целесообразно делать для пациентов с высоким риском или с несколькими факторами риска.
- Среди молодых пациентов нужно поощрять упражнения с нагрузкой и занятия подходящими видами спорта, которые способствуют формированию и поддержанию хорошей плотности костной ткани при условии, что состояние суставов пациента это позволяет. В таком случае костная масса будет набираться, а риск дальнейшего остеопороза - снижаться.
- Пищевые добавки с кальцием и витамином Д или бисфосфонаты следует рассмотреть для пациентов с выявленной остеопенией; перед началом длительной терапии бисфосфонатами пациент должен пройти оценку у стоматолога.^{80,81}

Дегенеративное заболевание суставов

- Разрушение суставов прогрессирует почти с линейной зависимостью от возраста не только у пациентов с тяжелой гемофилией, но и в среднетяжелых случаях.⁴⁴
- Способствующими обстоятельствами выступают остеопороз и остеопения, малоподвижный образ жизни, лишний вес и ожирение.⁴⁴
- В связи с повышенной частотой суставных заболеваний необходимы стратегии, направленные на их предупреждение. Вторичная профилактика снижает частоту кровотечений, однако ее эффективность в улучшении ортопедической функции не была четко установлена.⁴⁵
- См. также главу 10 «Поражения опорно-двигательного аппарата».

Рекомендация 9.8.21:

- У всех пациентов с гемофилией следует поощрять регулярные занятия физической активностью и адекватное потребление кальция и витамина Д.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата у пациентов с гемофилией должна проводиться ЛФК и реабилитация под наблюдением специалиста ЛФК, имеющего опыт работы в области гемофилии. **КР**

Рекомендация 9.8.22:

- Пациентам с гемофилией при остеопорозе, низкотравматичных переломах или повышенном риске переломов показано лечение индивидуально подобранными противоостеопоротическими препаратами. **КР**

9.9 | Медицинские аспекты старения

- См. также выше пункт 9.8 «Сопутствующие заболевания», где содержится информация о раке/злокачественных образованиях, остром нарушении мозгового кровообращения/инсульте, фибрилляции предсердий, венозной тромбозе/тромбозе, метаболическом синдроме, сахарном диабете, заболевании почек и дегенеративном заболевании суставов.
- Важно, чтобы с пациентами старшего возраста регулярно проводилась образовательная работа и консультирование о необходимости сообщать команде гемофилического лечения о возникающих проблемах со здоровьем для получения надлежащего лечения.
- Пожилым пациентам с гемофилией необходим такой же доступ к медицинскому просвещению и к стратегиям профилактики, что и лицам без гемофилии, для снижения риска возрастной заболеваемости или ее влияния.
- Команда лечения гемофилии должна непосредственно участвовать в руководстве аспектами оказания медицинской помощи пожилым людям и в решении возникающих здесь сложностей, а также обеспечивать тесное консультирование и согласование планов лечения.
- Пациентам с легкой степенью гемофилии, возможно, потребуется уделить особое внимание, проводя для них специализированные образовательные мероприятия для разъяснения потенциальных проблем, связанных с гемофилией и прочими заболеваниями.

Рекомендация 9.9.1:

- ВФГ рекомендует, чтобы пожилым пациентам с гемофилией предоставлялся такой же доступ к медицинскому просвещению и профилактическим стратегиям с целью снижения риска или воздействия возрастных заболеваний, что и всему населению. **КР**

Рекомендация 9.9.2:

- ВФГ рекомендует, чтобы команда лечения гемофилии была непосредственно вовлечена в руководство аспектами оказания медицинской помощи пожилым людям и в решение возникающих здесь сложностей, а также обеспечивала бы тесное консультирование и согласование планов лечения. **КР**

Гипертензия

- Как показывают исследования, у лиц с гемофилией (по сравнению с общей популяцией) повышено среднее артериальное давление, в два раза больше шансов развития

гипертензии и увеличено потребление антигипертензивных препаратов.^{82,83}

- Гипертензия ассоциируется с обычными факторами риска, такими как пожилой возраст, сахарный диабет, дислипидемия, повышенный ИМТ и ожирение. Тем не менее причины повышенной распространенности гипертензии у пациентов с гемофилией остаются неясными.^{84,85}
- Гипертензия является хорошо установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и внутричерепного кровоизлияния; все эти состояния могут вызывать большие сложности в организации лечения пациентов с гемофилией.⁸⁴
- Ввиду повышенного риска кровотечений, при гипертензии пациенты с гемофилией должны получать соответствующее лечение и проходить регулярную проверку давления.
- При отсутствии других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний необходимо поддерживать следующие параметры: систолическое артериальное давление ≤ 130 мм р. ст. и диастолическое артериальное давление ≤ 80 мм р. ст.

Рекомендация 9.9.3:

- ВФГ рекомендует, чтобы всем пациентам с гемофилией в рамках стандартного лечения регулярно проводилось измерение артериального давления.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Данная рекомендация основана на данных, указывающих на увеличенное распространение артериальной гипертензии среди пациентов с гемофилией вне зависимости от их возраста по сравнению с мужчинами в общей популяции. **КР**

Рекомендация 9.9.4:

- Для пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует применять те же методы лечения артериальной гипертензии, что и для общей популяции.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Пациентов с гемофилией, у которых диагностирована гипертензия, могут лечить в центре лечения гемофилии или перенаправлять в учреждения первичной медицинской помощи, в зависимости от принципов построения местной системы здравоохранения и принятой в ней практики. **КР**

Атеросклеротическая болезнь сердца

- Имеются доказательства, что у лиц с гемофилией атеросклероз развивается с такой же частотой, что и в общей популяции.^{86,87}
- Однако уровни смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с гемофилией ниже по сравнению с общей популяцией (скорее всего из-за сниженной генерации тромбина в месте разрыва атеросклеротической бляшки).^{87,88}
- Неизвестно, приведет ли растущее использование профилактического лечения у пожилых лиц с гемофилией к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.⁸⁹
- У лиц с тяжелой, среднетяжелой и легкой гемофилией может развиваться ишемическая болезнь сердца с явной клинической

картиной. В таких случаях должно проводиться индивидуализованное лечение, требующее тесного сотрудничества между командой лечения гемофилии и кардиологами.

- Принятие решения об антитромботической терапии у пациента с врожденной кровоточивостью представляет особую сложность. Недавнее исследование установило, что антитромботические и противосвертывающие препараты повышают риск тяжелого кровотечения у пациентов с гемофилией (отношение шансов = 3,5).⁹⁰
- При рассмотрении возможности антитромботической терапии у пациентов с гемофилией следует оценить следующие аспекты⁵⁴:
 - фенотип кровотечения у пациента;
 - интенсивность антитромботической терапии;
 - длительность запланированной терапии;
 - характеристики антитромботического препарата.
- Медицинские работники, ведущие пациентов с гемофилией, должны информировать их о рисках возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и мотивировать на снижение этих рисков (курение, ожирение, физические упражнения) или на их оптимизацию (гипертензия, гиперлипидемия).⁸⁹

Рекомендация 9.9.5:

- Пациенты с гемофилией должны проходить те же скрининги и лечение в отношении индивидуальных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что и всё население. **КР**

Рекомендация 9.9.6:

- При сердечно-сосудистых заболеваниях пациенты с гемофилией должны получать регулярное медобслуживание, адаптированное к их индивидуальной ситуации при консультировании с кардиологом. **КР**

Рекомендация 9.9.7:

- Пациентам с неингибиторной формой гемофилии, у которых диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, ВФГ рекомендует проводить такое же лечение, что и в общей популяции, за исключением необходимой дополнительной коррекции нарушений гемостаза с помощью концентрата фактора свертывания.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Решению о стратегии лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гемофилией всегда должна предшествовать оценка риска кровотечений и риска тромбообразования, а также тяжести кардиологического заболевания; данная стратегия осуществляется при консультировании с кардиологом. **КР**

Рекомендация 9.9.8:

- У пациентов с гемофилией и высокореагирующими ингибиторами ВФГ рекомендует ограничивать применение антитромботических средств, назначая их только тем пациентам, у кого риск нелеченого тромбоза превышает риск осложнений при кровотечении.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Эта рекомендация основана на наблюдении того, что гемостатический ответ на препараты с шунтирующим механизмом действия зачастую непредсказуем.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Для лучшего понимания безопасности антитромботической терапии у пациентов, получающих эмицизумаб, необходимы дополнительные исследования. **КР**

Рекомендация 9.9.9:

- Учитывая весьма ограниченное количество данных, опубликованных по антитромботической терапии у пациентов с гемофилией, ВФГ рекомендует тщательно оценивать риск кровотечений и образования тромбов у конкретного пациента.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Высказано предложение, что остаточный уровень недостающего фактора свертывания следует поддерживать в размере $\geq 15-30$ МЕ/дл в ходе двойной антитромботической терапии и в размере $\geq 1-5$ МЕ/дл при антитромботической терапии одним препаратом. Тем не менее тактика лечения должна индивидуализироваться для конкретного пациента.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Решение о применении антитромботической терапии у пациента с гемофилией всегда должно приниматься с участием кардиолога. **КР**

Рекомендация 9.9.10:

- Учитывая ограниченность опубликованных данных о пациентах с гемофилией, прошедших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), ВФГ рекомендует тщательно оценивать риск кровотечений и образования тромбов у конкретного пациента. **КР**
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Сделано предложение, чтобы при проведении ЧКВ у пациентов с неингибиторной гемофилией необходимо поддерживать уровень недостающего фактора свертывания на пиковом уровне в 80-100 МЕ/дл в течение всего времени, пока применяются терапевтические дозы антитромбоцитарных средств. Тем не менее тактика лечения должна индивидуализироваться для конкретного пациента.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Решение о проведении антитромботической терапии по такому показанию всегда должно приниматься с участием кардиолога. **КР**

Рекомендация 9.9.11:

- Учитывая ограниченность опубликованных данных о пациентах с гемофилией, которым выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ), ВФГ рекомендует тщательно оценивать риск кровотечений и образования тромбов у конкретного пациента.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Высказано предложение, что у пациентов с неингибиторной гемофилией при проведении АКШ, как и при других больших хирургических вмешательствах, недостающий фактор свертывания следует поддерживать на пиковом уровне в 80-100 МЕ/дл до, во время и после АКШ до тех пор, пока рана не заживет в достаточной

степени. Тем не менее тактика лечения должна индивидуализироваться для конкретного пациента.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Решение о проведении антитромботической терапии по такому показанию всегда должно приниматься с участием кардиолога. **КР**

Рекомендация 9.9.12:

- Учитывая ограниченность опубликованных данных о пациентах с гемофилией и инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента, которым не подходит раннее чрескожное коронарное вмешательство, ВФГ рекомендует тщательно оценивать риск кровотечений и степень тяжести кардиологического заболевания у конкретного пациента.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Применение фибринолитической терапии можно рассматривать только после полной коррекции гемостаза с помощью заместительной терапии фактором свертывания.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Решение о проведении фибринолитической терапии по такому показанию всегда должно приниматься в консультации с кардиологом. **КР**

Рекомендация 9.9.13:

- При показаниях к замене сердечного клапана у пациента с гемофилией в первую очередь должен рассматриваться биологический протез клапана, чтобы избежать потребности в антикоагуляции неопределенной продолжительности. **КР**

Гиперхолестеринемия

- Сообщается, что средние уровни холестерина у пациентов с гемофилией ниже, чем в общей популяции.⁹¹ У пожилых пациентов с гемофилией, имеющих риск сердечно-сосудистых заболеваний, следует измерять уровни холестерина (общий холестерин, фракции ЛПВП и ЛПНП).
- При высоких уровнях холестерина показано лечение. Как правило, соотношение общего холестерина к ЛПВП не должно превышать 8.

Рекомендация 9.9.14:

- У пациентов с гемофилией лечение гиперхолестеринемии такое же, как и в общей популяции. **КР**

Психосоциальные аспекты старения

- У пожилых пациентов с гемофилией болезненная, инвалидизирующая артропатия может повлиять на качество жизни и привести к потере самостоятельности.⁹²
- Пожилые пациенты могут столкнуться с неожиданными эмоциональными проблемами из-за воспоминаний о пережитом в молодые годы негативном опыте, связанном с гемофилией (например, госпитализации).⁸⁹
- Для улучшения качества жизни и сохранения самостоятельности следует осуществить приспособительные изменения дома и на работе, а также применять соответствующие методики обезболивания.

- Активная психосоциальная поддержка должна обеспечиваться социальным работником, медсестрой гемофилического профиля, лечащим врачом и/или психологом.
- Ежегодный осмотр пациента в центре лечения гемофилии дает хорошую возможность для оценки меняющихся с возрастом потребностей пациента и принятия соответствующих мер. Следует направлять пациентов за получением соответствующих услуг и ресурсов на основе выявленной необходимости и по согласованию с пациентом.

Рекомендация 9.9.15:

- **В связи с тем, что взрослые пациенты с гемофилией по мере старения могут переживать многочисленные изменения личного и социального плана, ВФГ рекомендует активно проводить психосоциальную оценку и оказывать поддержку пациентам при появлении у них различных нужд.** **КР**

Оценка качества жизни

- У лиц с гемофилией могут возникать разные психосоциальные проблемы, влияющие на их самочувствие. Оценка качества жизни способна:
 - выявить, как сам пациент воспринимает состояние своего здоровья и потребности;
 - собрать доказательства на основе выявленной клинической картины, что может улучшить качество лечения;
 - служить инструментом быстрого скрининга для выявления отдельных пациентов или групп, которым необходима более подробная оценка потребностей в отношении здоровья и качества жизни;
 - выявить индивидуальные и общие потребности пациентов, обозначив пробелы в знаниях и/или образовательной работе, чтобы способствовать улучшению самопомощи.
- См. также главу 11 «Оценка результатов».

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of hemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. *Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. *Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. http://www.ukhcdco.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*. 2008;14(3):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. *All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B*. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennan J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.

28. Haghpanah S, Ardashiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte LM, Nossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
37. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Comorbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.
39. Tobase B, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarmingly high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion

- around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
 73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
 74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
 75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
 76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
 77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
 78. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
 79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
 80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):33-40.
 81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
 82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
 83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
 84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
 85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
 86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
 87. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207-214.
 88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
 89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
 90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
 91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
 92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

10 Поражения опорно-двигательного аппарата

Adolfo Llinás¹ (Адо́льфо Ллина́с) | Pradeep M. Poonnoose² (Прадип М. Пуннус) | Nicholas J. Goddard³ (Нико́лас Дж. Годда́рд) | Greig Blamey⁴ (Грейг Блейми) | Abdelaziz Al Sharif⁵ (Абдельазиз Аль Шариф) | Piet de Kleijn⁶ (Пит де Клейн) | Gaetan Duport⁷ (Гаэтан Дюпорт) | Richa Mohan⁸ (Рича Моэн) | Gianluigi Pasta⁹ (Джанлуиджи Паста) | Glenn F. Pierce¹⁰ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹¹ (Алок Шривастава)

¹ Fundacion Santa Fe de Bogota и Universidad de los Andes, Богота, Колумбия

² Кафедра ортопедии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

³ Отделение травматологии и ортопедии, Королевская общедоступная клиническая больница «Royal Free», Лондон, Великобритания

⁴ Клиника коагулопатий взрослых, Виннипегский научно-медицинский центр, Виннипег, Канада

⁵ Амман, Иордания

⁶ Van Creveldkliniek, Университетская клиника Утрехта, Утрехт, Нидерланды

⁷ Лион, Франция

⁸ Общество исследований и разработок «Empowering Minds», Нью-Дели, Индия

⁹ Отделение ортопедии и травматологии, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Павия, Италия

¹⁰ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

¹¹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

10.1 | Введение

- Характерным признаком гемофилии являются острые кровотечения, более 80% из которых происходят в определенные суставы (наиболее часто - в голеностопный, коленный и локтевой; часто - в тазобедренный, плечевой и запястный) и в особо подверженные мышцы (подвздошно-поясничную и икроножную).^{1,2} Спонтанные кровотечения могут происходить в зависимости от тяжести заболевания (см. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» - таблица 2-1), а прорывные кровотечения - в зависимости от подхода, выбранного в профилактическом лечении.
- У детей с тяжелой гемофилией первое кровоизлияние в сустав или мышцу, в основном, происходит, когда они начинают ползать или ходить (обычно в возрасте от 1 до 2 лет), но иногда это случается в более позднем ясельном возрасте.³
- Рецидивирующие кровоизлияния в сустав вызывают в нём прогрессирующее поражение, возникающее в результате скопления крови в суставной полости и воспаления синовиальной оболочки. Это ведет к таким осложнениям, как хронический синовит и гемофилическая артропатия.^{1,2} Информация о суставных кровоизлияниях и рекомендации по этой теме приведены в главе 7 «Лечение кровотечений различной локализации» и в таблице 7-2.
- Недостаточное лечение кровоизлияний в мышцу может привести к ее контрактуре - что особенно касается двусуставных мышц (например, икроножных и поясничных) - зачастую в течение первых десятилетий жизни.^{1,2} Могут развиваться и более серьезные осложнения, такие

как компартмент-синдром и псевдоопухоли. (см. ниже «Заместительная терапия фактором свертывания» и 10.5 «Псевдоопухоли»)

- Стандартом медицинской помощи считается профилактическое лечение, направленное на предотвращение геморрагических эпизодов и проводимое в рамках доступных ресурсов.⁴
- Успешное лечение для достижения полного функционального восстановления, как правило, требует сочетания заместительной терапии концентратом фактора свертывания (КФС) или другими средствами гемостатического прикрытия (например, препаратами с шунтирующим механизмом действия у пациентов с ингибиторами) с лечебной физкультурой.

Образовательная работа с пациентом/ухаживающим лицом

- Крайне важно, чтобы с пациентом велась образовательная работа по вопросам, касающимся опорно-двигательного аппарата. Здесь освещаются следующие темы: здоровье мышц и суставов, распознавание и лечение кровоизлияний в мышцы или суставы, лечение болевого синдрома, поражения опорно-двигательного аппарата и важность ЛФК и реабилитации. Необходимо, чтобы в лечении кровоизлияния и его последствий применялся мультидисциплинарный подход.⁵ (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии».)

10.2 | Синовит

- Острый гемартроз вызывает воспаление синовиальной оболочки, ее гиперемии и рыхлость. На лечение возникшего острого синовита может потребоваться несколько недель.^{2,6,7}

- Неэффективное лечение острого синовита приводит к повторяющимся гемартрозам и бессимптомным кровотечениям^{1,2}. В ответ на это возникает хроническое воспаление и гипертрофия синовиальной оболочки, а сустав становится подвержен дальнейшим кровотечениям. Порочный круг – кровоизлияние, потеря подвижности в суставе и последующее воспаление – в конечном итоге приводит к необратимым поражениям хряща^{7,8} и костей, а также к нарушению функции суставов.⁶
- Если данный процесс продолжается свыше 3 месяцев, то он обозначается как хронический синовит.
- Необходимо регулярное проведение оценки до момента полного восстановления состояния сустава и синовиальной оболочки с подтверждением того, что в суставе не осталось крови и/или связанного с нею синовита.⁹ Физикальное обследование изменений сустава (например, окружность сустава, мышечная сила, суставной выпот, угол движений в суставе, боль согласно визуальной аналоговой шкале) следует выполнять при всех плановых осмотрах в ходе наблюдения. (См. главу 11 «Оценка результатов».) Однако во многих случаях синовиальная оболочка так и не возвращается к своему исходному состоянию.
- С учетом того, что клинические проявления не всегда адекватно отражают реальную ситуацию, рекомендуется проведение ультразвуковой оценки.^{9,10} Магнитно-резонансная томография (МРТ), хотя и является сейчас золотым стандартом для визуализации, представляет собой дорогую технологию и длительную по времени процедуру, которая к тому же не подходит для детей самого младшего возраста.⁶

Рекомендация 10.2.1:

- У лиц с гемофилией ВФГ рекомендует проведение регулярной физической оценки состояния синовиальной оболочки после каждого кровоизлияния, предпочтительнее с привлечением подходящих методов визуализации, таких как ультразвук (по мере возможности), до тех пор, пока ситуация не будет взята под контроль, поскольку для выявления раннего синовита недостаточно лишь одной клинической оценки. **КР**

Лечение хронического синовита

- Лечение хронического синовита призвано подавить активацию клеток синовиальной оболочки и снизить воспаление во избежание поражений сустава и сохранения его функции.^{11,12}
- Консервативное лечение включает профилактику в течение 6-8 недель (для лиц без регулярной профилактики), ЛФК и селективные ингибиторы ЦОГ-2 для снижения воспаления.^{13,14}

Рекомендация 10.2.2:

- Пациентам с гемофилией и хроническим синовитом при отсутствии доступа к регулярной профилактике ВФГ рекомендует консервативное лечение, включая краткосрочную профилактику в течение 6-8 недель для контроля кровотечений, ЛФК для укрепления мышц и улучшения

функции суставов, а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 для уменьшения боли и воспаления.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** ЛФК с индивидуально поставленными целями и упражнениями, подобранными на основании функционального уровня пациента, следует начинать медленно, постепенно повышая задания с весовой нагрузкой.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** У пациентов с острой болью и рецидивирующими кровотечениями применение фиксирующих устройств может стабилизировать пораженный сустав и ограничить движение. Однако здесь требуется осторожность, поскольку длительная иммобилизация ослабляет мышцы. По этой причине изометрические упражнения рекомендуется выполнять даже при ношении фиксирующего устройства.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При отсутствии ответа на консервативные вмешательства уровень лечения повышается и направляется непосредственно на синовит; при этом медицинское вмешательство проводит местный специалист по опорно-двигательной системе. **КР**

Рекомендация 10.2.3:

- Пациентов с гемофилией при хроническом синовите (проявляющемся лишь минимумом боли и потерей в объеме движения) ВФГ рекомендует направлять на консультацию к опытному специалисту по опорно-двигательному аппарату в центре лечения гемофилии. **КР**

Лечение синовита методами ЛФК

- В течение всей программы реабилитации рекомендуется проводить ЛФК^{15,16} под руководством центра лечения гемофилии; при этом упражнения постепенно усиливаются до выхода на полную весовую нагрузку и окончательное функциональное восстановление. Сюда могут входить ежедневные упражнения по укреплению мышц и восстановлению объема движения в суставе.¹⁷
- Функциональный тренинг можно начинать, отталкиваясь от практических целей, индивидуальных у каждого пациента.¹⁸
- Фиксирующие устройства могут оказаться полезными для стабилизации пораженного сустава и ограничения движения, чтобы предотвратить рецидивы кровоизлияний и ущемление синовиальной оболочки при движении.¹⁹ (См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – «Лечебная физкультура и реабилитация».)
- В хронических случаях, когда организм перестает отвечать на консервативные меры, может быть показана синовэктомия/синовиортез.

Синовэктомия/Синовиортез

- Синовэктомию следует рассмотреть в случае хронического персистирующего синовита с частыми рецидивирующими кровоизлияниями, которые не получается контролировать по-другому.
- Для выполнения процедуры существует несколько способов: химическая или радиоизотопная внутрисуставная инъекция (синовиортез), артроскопическая синовэктомия или открытая хирургическая синовэктомия.^{20,21}

- Нехирургическая синовэктомия всегда должна быть первым методом выбора для всех пациентов.
- Радиосиновэктомия показана при синовите (подтвержденном клинически или с помощью портативного аппарата УЗИ), вызвавшем 2 или более кровоизлияний в определенный сустав за последние 6 месяцев, несмотря на адекватную терапию.⁹
- Радиосиновэктомия с применением чистого бета-излучателя (фосфор-32, иттрий-90, рений-186 или рений-188) высокоэффективна, имеет немного побочных эффектов и может уложиться в одну амбулаторную процедуру.^{9,22-30}
- Выбор радиоизотопа и его доза зависят от сустава, в который выполняется инъекция, состояния синовиальной оболочки в этом суставе и от имеющихся в наличии радиоизотопов.
- Перед радиосиновэктомией необходимо провести профилактику; как правило, одной дозы КФС на одну инъекцию радиоизотопов бывает достаточно.
- По возможности рекомендуется одновременное внутрисуставное введение стероидов.³¹
- После процедуры сустав должен находиться в покое не менее 24-48 часов;³² с этой целью используют шину или другое иммобилизирующее устройство; а затем можно начинать реабилитацию.
- Реабилитация после радиосиновэктомии менее интенсивна, чем после хирургической синовэктомии; тем не менее она необходима, чтобы помочь пациентам восстановить силу, проприоцепцию и функциональное использование сустава.¹⁵ Целесообразной может оказаться индивидуальная реабилитационная программа, составленная не менее чем на 3 недели.²⁶ Сразу после радиосиновэктомии следует избегать интенсивных упражнений и весовой нагрузки.³³
- Цель лечения состоит в том, чтобы уменьшить синовит и частоту кровоизлияний, опосредованно снижая боль. Лечение не оказывает воздействия на дегенеративные изменения в суставе. После ослабления боли и снижения кровоизлияний пациенты через соответствующую реабилитацию могут восстановить функцию. Боль обычно спадает в течение 1-3 недель после инъекции.^{31,32}
- Минимальный интервал между повторами лечебной процедуры на одном суставе составляет 6 месяцев.³¹
- При отсутствии радиоизотопов можно рассмотреть химический синовиортез, используя рифампицин или окситетрациклина гидрохлорид. Химический синовиортез может быть болезненным, поэтому склеротизирующая инъекция должна сочетаться с внутрисуставной местной анестезией для минимизации боли и с дополнительным пероральным приемом анальгетиков (совместное применение ацетаминофена/парацетамола с каким-либо опиоидом) по мере необходимости.³⁴⁻³⁶
- Могут потребоваться частые инъекции; как правило, необходимо проводить инъекции один раз в неделю в течение 5-6 недель до полного восстановления контроля над проявлениями синовита.³⁴⁻³⁶

Рекомендация 10.2.4:

- Пациентам с гемофилией и непроходящим хроническим синовитом ВФГ рекомендует проведение нехирургической

синовэктомии (в качестве терапии первой линии) методом радиоизотопной синовэктомии с использованием чистого бета-излучателя (фосфор-32, иттрий-90, рений-186 или рений-188). На одну дозу изотопов следует применять одну дозу КФС.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Выбор радиоизотопа и его доза зависят от сустава, в который выполняется инъекция, и от имеющихся в наличии радиоизотопов.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Необходима иммобилизация сустава как минимум на 24 часа, после чего начинают постепенную реабилитацию для восстановления силы и функции.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** При отсутствии радиоизотопов альтернативным методом лечения является химический синовиортез, в котором используется рифампицин или окситетрациклина гидрохлорид (инъекции выполняются один раз в неделю в течение 5-6 недель) в сопровождении одной дозы КФС при каждой лечебной процедуре, с местной анестезией и пероральным приемом анальгетиков. **КР**
- В случаях, когда хронический синовит не поддается лечению радиосиновэктомией, может проводиться избирательная эмболизация кровеносных сосудов, питающих синовиальную оболочку. Данная процедура должна выполняться только в специализированных центрах медицинской визуализации.³⁷
- Вариант хирургической синовэктомии можно рассмотреть, когда другие менее инвазивные процедуры оказались неэффективными, или при необходимости проведения дополнительной процедуры с помощью артроскопии³⁸, например, при удалении остеофита по переднему краю суставной поверхности большеберцовой кости в голеностопном суставе.
- Артроскопическая синовэктомия предпочтительнее, чем открытая синовэктомия.³⁹
- При необходимости проведения хирургической синовэктомии (открытой или артроскопической) следует обеспечить более длительное профилактическое прикрытие - с помощью КФС или другими соответствующими гемостатическими препаратами - достаточное для выполнения процедуры и послеоперационной реабилитации.

Рекомендация 10.2.5:

- Пациентам с гемофилией и хроническим синовитом, который перестал поддаваться консервативному лечению, ВФГ рекомендует хирургическую синовэктомию (предпочтительнее артроскопическую, а не открытую), которую может выполнять только опытная команда специалистов в центре лечения гемофилии. **КР**
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2, главу 8 «Ингибиторы фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.3 | Гемофилическая артропатия

- Гемофилическая артропатия может возникнуть в результате единичного или повторяющихся кровоизлияний. Как правило, постепенно развиваясь от гемартроза к хроническому синовиту и обширным эрозиям суставных поверхностей, она в итоге завершается последним этапом деструкции сустава - хронической гемофилической артропатией,⁴⁰ которая часто проявляется в ходе второго десятилетия жизни, особенно если профилактическое лечение недостаточно или неадекватно.
- Кровоизлияния в мышцы могут привести к деформации сустава и контрактуре, особенно при кровоизлияниях в поясничную или икроножную мышцы. Стойкие сгибательные контрактуры приводят к потере подвижности и значительному нарушению функции, и, следовательно, их появление нужно предотвратить.
- Усиление артропатии зачастую сопровождается сокращением объема движения в суставе и снижением его опухания. Это вызывается прогрессирующим фиброзом синовиальной оболочки и суставной капсулы. При полной утрате подвижности в суставе (анкилозе) боль может ослабнуть или исчезнуть.
- Рентгенологические методы для оценки хронической гемофилической артропатии выбираются согласно стадии в прогрессирующем течении заболевания.
- МРТ целесообразно использовать для оценки начальной артропатии и для визуализации ранних изменений в мягких тканях и костно-хрящевых структурах.⁴¹⁻⁴³
- Ультразвуковое исследование помогает оценить патологию в мягких тканях и по периферии хряща на ранней стадии гемофилической артропатии.⁴⁴
- Обычная рентгенограмма нечувствительна к ранним изменениям и используется для оценки артропатических изменений на поздних стадиях.^{45,46}
- См. главу 11 «Оценка результатов».

Лечение хронической гемофилической артропатии

- Цель лечения состоит в том, чтобы уменьшить частоту гемартрозов, улучшить функционирование суставов, ослабить боль и помочь пациенту продолжить или возобновить выполнение обычных для повседневной жизни действий.
- Варианты лечения хронической гемофилической артропатии зависят от многих факторов, в том числе:
 - стадии в патологическом процессе;
 - симптомов пациента;
 - возраста пациента;
 - влияния на стиль жизни пациента и на его функциональные возможности;
 - имеющихся ресурсов.
- Болевой синдром следует контролировать с помощью соответствующих анальгетиков.
- См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии»
 - «Обезболивание».

Лечебная физкультура при гемофилической артропатии

- ЛФК, направленная на сохранение силы мышц и функциональных возможностей, является одним из важных компонентов в лечении хронической гемофилической артропатии.
- Интенсивность ЛФК постепенно наращивают и адаптируют в соответствии с профилактическим прикрытием; ЛФК у пациентов с ограниченным доступом к заместительной терапии КФС должна быть менее интенсивной.
- При ограничениях в ресурсах и в доступе к фактору ЛФК без прикрытия фактором может проводиться при условии ее координирования опытной командой многопрофильных специалистов, компетентных в области лечения опорно-двигательного аппарата.⁴⁷
- Профилактическоекрытие в интермиттирующем режиме может понадобиться, если прорывное кровотечение произойдет в результате занятий ЛФК.¹⁶ Прочие виды лечения, такие как физиология физических упражнений, мануальная терапия, электротерапия и гидротерапия используются в дополнение к ЛФК.⁴⁸

Рекомендация 10.3.1:

- **В целях предупреждения и лечения хронической гемофилической артропатии у лиц с гемофилией ВФГ рекомендует сочетание регулярной заместительной терапии, направленной на снижение частоты кровоизлияний, с ЛФК, призванной сохранить силу мышц и функциональные возможности. ЛФК можно проводить как с прикрытием фактором, так и без такового, в зависимости от его доступности и от ответа пациента на лечение.** **КР**
- Прочие методы консервативного лечения включают:
 - этапное гипсование для коррекции деформаций⁴⁹;
 - тракционные вытягивающие устройства;
 - фиксирующие устройства и ортопедические приспособления для поддержки болезненных или нестабильных суставов¹⁹;
 - вспомогательные средства для ходьбы и устройства индивидуального перемещения для снижения нагрузки на опорные суставы;
 - приспособительные изменения в доме, в школе и на работе, позволяющие участвовать в общественной жизни и в трудовой деятельности, а также облегчающие повседневную бытовую активность.⁵⁰

Рекомендация 10.3.2:

- **Для профилактики и лечения осложнений при артропатии суставов у лиц с гемофилией ВФГ рекомендует применение нехирургических мер, таких как фиксирующие устройства, ортопедические приспособления, устройства индивидуального перемещения, а также этапное гипсование и тракционные вытягивающие устройства для помощи в коррекции сгибательных контрактур.**

Такая работа может проводиться как под прикрытием фактора, так и без него. КР

Хирургические вмешательства

- Хирургическое вмешательство может потребоваться при неэффективности консервативных мер в удовлетворительном купировании боли и в улучшении функции.
- Хирургические процедуры зависят от конкретной ситуации и могут включать:
 - синовэктомию и дебридмент сустава по показаниям³⁸;
 - артроскопию для высвобождения от внутрисуставных спаек и коррекции ущемления, особенно в голеностопном и локтевом суставах⁵¹;
 - высвобождение внесуставных мягких тканей для лечения контрактур⁵²;
 - остеотомию для исправления угловой деформации;
 - аппараты внешней фиксации для исправления деформации⁵³;
 - эндопротезирование сустава (коленного, тазобедренного, плечевого, локтевого или голеностопного)⁵⁴;
 - резекцию суставной головки лучевой кости у отдельных пациентов с артропатией плечелучевого сустава⁵⁵;
 - артродез при болезненной артропатии голеностопного сустава.
- Для проведения и для повышения шансов успешного исхода любой хирургической процедуры обязательно необходимы адекватные ресурсы, в том числе профилактика (например, достаточное снабжение КФС) и послеоперационная реабилитация.⁵⁶⁻⁵⁸

Рекомендация 10.3.3:

- Пациентам с гемофилией и хронической гемофилической артропатией, у которых консервативными методами лечения не удалось добиться удовлетворительного купирования боли и улучшения функции, ВФГ рекомендует консультирование у специализированного ортопеда по вариантам хирургического вмешательства, куда могут входить:
 - синовэктомию и дебридмент сустава;
 - артроскопию для высвобождения от внутрисуставных спаек и коррекции ущемления;
 - высвобождение внесуставных мягких тканей для лечения контрактур;
 - остеотомию для исправления угловой деформации;
 - артродез (голеностопного сустава);
 - замена сустава при терминальной стадии артрита.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Для повышения шансов успешного проведения любой хирургической операции необходимо располагать адекватными ресурсами, включая достаточный объем КФС или других гемостатических препаратов (например, препаратов шунтирующего действия для пациентов с ингибиторами), а также возможность послеоперационных услуг по реабилитации. КР

- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – «Кровоизлияния в сустав» и таблицу 7-2; главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры»; и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.4 | Кровоизлияния в мышцы

- Кровоизлияние может произойти в любую мышцу тела и зачастую является результатом травм или резкого растяжения.
- Мышечное кровоизлияние определяется как эпизод кровоизлияния в мышцу, установленный клинически и/или с помощью визуализирующих исследований. Как правило, оно вызывает боль и/или отек и нарушение функции, например, хромоту из-за кровоизлияния в икроножную мышцу.⁵⁹
- Раннее выявление и правильное лечение кровоизлияний в мышцы важны для предотвращения необратимых контрактур, повторения кровотечений и последующего возможного образования псевдоопухолей.⁶⁰
- К симптомам кровоизлияния в мышцу относятся:
 - дискомфорт в мышце и стремление удерживать конечность в удобном положении;
 - сильная боль при активном сжатии или растяжении пострадавшей мышцы;
 - напряженность и болезненность при пальпации;
 - опухание.
- При кровоизлияниях в мышечные участки, где возникают нервно-сосудистые поражения (например, в группы глубоких мышц-сгибателей в конечностях), необходимо незамедлительно проводить лечение, чтобы предотвратить необратимые повреждения и утрату функции. К таким группам относятся:
 - подвздошно-поясничная мышца (риск паралича бедренного нерва);
 - поверхностный и глубокий слои задней группы мышц голени (риск повреждения заднего большеберцового нерва и глубокого малоберцового нерва);
 - группа сгибателей мышц предплечья (риск ишемической контрактуры Фолькмана).
- Кровоизлияние может произойти и в более поверхностные мышцы, такие как бицепсы, мышцы задней поверхности бедра, четырехглавые и ягодичные мышцы.
- Появляются новые факты, говорящие о целесообразности применения УЗИ опорно-двигательного аппарата (УЗИ ОДА) для различения кровоизлияний в мышцы от других региональных болевых синдромов.^{61,62} Однако если пациент или врач подозревает кровоизлияние в мышцу или затрудняется определить, присутствует оно или нет, гемостатическое лечение рекомендуется проводить незамедлительно, до выполнения подтверждающих исследований и не дожидаясь их результатов.

Заместительная терапия фактором свертывания

- Оставленное без лечения кровотечение может привести к возникновению компартмент-синдрома (при кровоизлиянии в глубокую мышцу в замкнутом фасциальном футляре) с вторичным повреждением нервно-сосудистого пучка и связок, контрактуры мышц и некрозу. Кроме того, травмированная мышца без должной реабилитации может оказать вторичное воздействие на прилегающие суставы.⁶³
- Самым оптимальным апробированным методом достижения наилучших результатов является немедленное лечение кровоизлияния в мышцу с помощью КФС. В идеале это нужно делать, как только пациент почувствует первые признаки дискомфорта или сразу после травмы, чтобы поднять уровень фактора в организме и остановить кровотечение. Заместительную терапию фактором следует продолжать, пока не прекратятся симптомы и признаки кровотечения, как правило, на протяжении 5-7 дней или дольше, если симптомы указывают на рецидив кровотечения или на ухудшение нервно-сосудистых симптомов.⁶⁴⁻⁶⁶ (См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2.)
- Зачастую требуются неоднократные инфузии, особенно при возможном риске возникновения компартмент-синдрома и/или при необходимости расширенной реабилитации.^{2,67}
- См. главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» для лечения кровотечений у пациентов с ингибиторами.

Рекомендация 10.4.1:

- **Всем пациентам с гемофилией при кровоизлияниях в мышцу должна незамедлительно проводиться заместительная терапия фактором свертывания, и при наличии показаний такие пациенты должны оставаться под наблюдением на предмет возникновения нервно-сосудистых осложнений, связанных с кровотечением.** **КР**

Клинический мониторинг и тактика лечения

- Важно постоянно наблюдать за пациентом на предмет возможного возникновения компартмент-синдрома, который может проявляться следующими симптомами: нарастающая боль, потеря чувствительности, потеря функции и плохое кровоснабжение дистального участка. При наличии сомнений следует измерить давление внутри компартмента.
- Болевой синдром нужно оценивать часто и регулярно, поскольку он косвенно указывает на степень давления внутри компартмента.
- Острые кровоизлияния в мышцу могут потребовать усиления протокола обезболивания для купирования боли. (см. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Обезболивание»)
- При острых кровоизлияниях в мышцу в дополнение к заместительной терапии фактором или к другой надлежащей гемостатической терапии врачи могут применить следующие меры адьюнктивного лечения:
 - Травмированной мышце обеспечивается покой;
 - По возможности пострадавший участок приподнимают: это может способствовать снижению развившегося отека;⁶⁸

- По показаниям пострадавшая конечность шинируется в комфортном положении с последующим шинированием в функциональном положении при уменьшении боли.
- Для облегчения боли мышцу обкладывают охлаждающими пакетами или пакетами со льдом на 15-20 минут каждые 4-6 часов. Нельзя прикладывать лед непосредственно к голой коже.
- См. также ниже «ЛФК и реабилитация при кровоизлияниях в мышцу».

Рекомендация 10.4.2:

- **При кровоизлиянии в мышцу у любого пациента с гемофилией ВФГ рекомендует проведение углубленной клинической оценки, градацию и мониторинг болевого синдрома согласно шкале оценки боли ВОЗ, поскольку боль при мышечном кровоизлиянии может быть ранним указанием на обратимое повреждение нервно-сосудистого пучка и тканей.**
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** Существует много различных шкал для оценки боли, однако предпочтительнее использовать простую и универсальную шкалу оценки боли, разработанную ВОЗ. Эта шкала позволяет единообразно выполнять оценку боли у лиц с гемофилией и генерировать итоговые данные, сопоставимые с общепопуляционными. Последнее представляется важным для продвижения в вопросах лечения и исследования гемофилии.

Компартмент-синдром

- Нервно-сосудистая недостаточность — это неотложное состояние скелетно-мышечного происхождения, требующее непосредственного и непрерывного наблюдения и мониторинга на предмет необходимости фасциотомии. Профилактическое лечение с целью поднятия и поддержания уровней активности фактора следует проводить в течение 5-7 дней или дольше (в зависимости от симптоматики). Одновременно с этим необходимо выполнять ЛФК и реабилитацию для восстановления исходной мышечной функции.⁶⁹⁻⁷¹ (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)
- При клинической картине, вызывающей подозрения на компартмент-синдром, требуется измерить давление внутри компартмента. При подтверждении диагноза фасциотомия должна проводиться не позднее 12 часов с момента возникновения компартмент-синдрома.⁷²⁻⁷⁴ Поздняя фасциотомия противопоказана, так как сопровождается осложнениями в очень большом числе случаев.⁷⁵
- Ранняя фасциотомия демонстрирует улучшение результативности лечения, в том числе уменьшение степени поражения мышц и нервов. При наступлении моторного неврологического дефицита фасциотомия лишь в редких случаях приводит к полному восстановлению выздоровлению пациента.
- При сомнениях относительно достаточности гемостатического ответа у лиц с гемофилией – что может наблюдаться у пациентов с высокореагирующими ингибиторами – может

быть оправдан более длительный период наблюдения с целью избежать потенциальной фасциотомии и риска неконтролируемого кровотечения после данной процедуры. Однако любая отсрочка в проведении фасциотомии при диагностированном компартмент-синдроме может помешать достичь оптимальных результатов в мышечном восстановлении и в дальнейшем привести к потере функции.⁷⁶

Рекомендация 10.4.3:

- У пациентов с гемофилией мышечные кровоизлияния с картиной компартмент-синдрома и нервно-сосудистых нарушений требуют проведения фасциотомии не позднее 12 часов с момента возникновения симптомов, до наступления необратимых поражений, вызванных некрозом тканей. **КР**

ЛФК и реабилитация при кровоизлияниях в мышцы

- Сразу после исчезновения боли следует начинать ЛФК, постепенно наращивая ее для полного восстановления длины, силы и функции мышцы.^{15,73} ЛФК и реабилитацию следует начинать под руководством и наблюдением специалиста ЛФК, опытного в лечении гемофилии, учитывая следующее:
 - обеспечение соответствующей профилактической защиты во время занятий ЛФК и реабилитацией. В ситуациях ограниченности ресурсов и лимитированного наличия фактора ЛФК без прикрытия фактором может проводиться в ходе реабилитационного периода, если такое лечение курирует опытная многопрофильная команда, компетентная в вопросах опорно-двигательного аппарата;⁴⁷
 - применение этапного гипсования или шинирования при необходимости коррекции контрактур;
 - использование поддерживающих фиксаторов при поражении нервов;
 - регулярную оценку пациента на предмет боли во время занятий ЛФК, поскольку боль может свидетельствовать о повторном кровотечении.⁷⁷

Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу

- Кровоизлияния в подвздошно-поясничные мышцы потенциально способны привести к поражению опорно-двигательного аппарата. По этой причине рано начатая эффективная заместительная терапия фактором или другая подходящая гемостатическая терапия являются крайне важными для минимизации и предотвращения осложнений, связанных с кровотечением.⁶⁵
- Подвздошно-поясничная геморрагия проявляется особым образом, который иногда может вводить в заблуждение.⁶⁸ Симптомы могут включать боли внизу живота, в паху и/или в пояснице, сопровождающиеся невозможностью выпрямиться или встать из сидячего положения; боль в тазобедренном суставе возникает при разгибании, но не при вращении.⁶⁴ Симптомы кровоизлияния в подвздошно-поясничную

мышцу могут совпадать с симптомами острого аппендицита, в том числе и наличием симптома Щеткина-Блюмберга (болезненность при внезапном ослаблении давления).⁹ Эту геморрагию также можно принять за кровоизлияние в тазобедренный сустав.

- В средней части бедра может присутствовать парестезия или иные признаки компрессии бедренного нерва, такие как утрата коленного рефлекса, слабость четырехглавой мышцы и в конечном итоге мышечная атрофия.⁹
- Возможно, что пациентам с кровоизлиянием в подвздошно-поясничную мышцу потребуется госпитализация для наблюдения и купирования боли.
- Может быть прописан строгий постельный режим. Передвижений на костылях следует избегать, так как при этом мышечные сокращения способны усилить боль и кровотечение.⁶⁴⁻⁶⁶
- Целесообразно подтвердить диагноз и контролировать выздоровление пациента с помощью визуализирующих исследований (ультразвуковой диагностикой, КТ-сканированием⁵⁹ или МРТ⁷⁸).⁶⁴⁻⁶⁶
- Физическая активность должна быть ограничена до тех пор, пока боль не пройдет, а разгибание в тазобедренном суставе не улучшится. Для восстановления полного разгибания в тазобедренном суставе, полноценной подвижности и функции, а также с целью предотвращения повторного кровотечения крайне важно выполнять программу ЛФК под внимательным наблюдением.⁶⁴⁻⁶⁶
- При сохранении стойкого остаточного нейромышечного дефицита может потребоваться дополнительная поддержка в виде ортезов, особенно для предотвращения сгибания в коленном суставе из-за слабости четырехглавой мышцы.
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблицу 7-2 и главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания».

10.5 | Псевдоопухоли

- Псевдоопухоль является уникальным осложнением, которое встречается при гемофилии и потенциально угрожает потерей конечности и жизни.
- Она возникает из-за неадекватно пролеченных кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцу, прилегающую к кости; при этом кость тоже может получить вторичные поражения.
- Без лечения псевдоопухоль может вырасти до большого размера, оказывая давление на смежные нервно-сосудистые структуры. Потенциально такая опухоль способна привести к патологическим переломам.
- На коже над опухолью может образоваться свищ.
- Псевдоопухоли можно оценивать и последовательно наблюдать за их развитием путём ультразвуковой визуализации.
- Более подробную и точную оценку псевдоопухоли может дать КТ-сканирование и МРТ.

Рекомендация 10.5.1:

- У пациентов с гемофилией, имеющих кровоизлияния в мягкие ткани и признаки возможной псевдоопухоли, ВФГ рекомендует проводить клиническую оценку и радиологическое подтверждение с помощью рентгенологического, ультразвукового или магнитно-резонансного исследования, соотносясь с ситуацией.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Ультразвуковое исследование целесообразно проводить для последовательной оценки развития псевдоопухоли в мягких тканях, а МРТ дает более подробную информацию перед хирургическим вмешательством.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Могут быть показаны КТ-сканирование или КТ-ангиография, особенно для больших псевдоопухолей и/или в ходе предоперационного планирования. **КР**
- Лечение псевдоопухоли зависит от её локализации, размера, скорости роста и воздействия на смежные структуры. Вариантами лечения являются следующие: заместительная терапия фактором свертывания с выполнением мониторинга, аспирация, облучение, удаление хирургическим путем и хирургическая абляция.
- При небольших ранних псевдоопухолях можно попробовать провести короткий курс (на 6-8 недель) заместительной терапии фактором; при этом контроль псевдоопухоли можно вести последовательным ультразвуковым скринингом. Если псевдоопухоль демонстрирует уменьшение, то следует продолжать заместительную терапию фактором, сочетая ее с повторной ультразвуковой оценкой на протяжении 4-6 месяцев.^{79,80} (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)

Рекомендация 10.5.2:

- При возникновении небольших псевдоопухолей у пациентов с гемофилией на ранних этапах (до формирования псевдокапсулы) в отсутствие доступа к регулярной профилактике ВФГ рекомендует проведение короткого курса (6-8 недель) заместительной терапии фактором свертывания с возможным продолжением терапии, если последовательно выполняемые во времени ультразвуковые исследования покажут уменьшение опухоли. Повторную оценку необходимо будет провести через 4-6 месяцев. **КР**
- Лечение псевдоопухолей – это сложный процесс, связанный с большим числом потенциальных осложнений. Терапевтическими вариантами лечения являются следующие: эмболизация, облучение, чрескожные методы, хирургическое удаление и заполнение омертвевшей полости.⁹
- Аспирация псевдоопухоли с последующим инъекционным введением фибринового клея-герметика, эмболизация артериальных сосудов или лучевая терапия могут вылечить некоторые небольшие поражения.^{81,82}
- Для лечения крупных опухолей может понадобиться оперативное вмешательство - экцизия. Требуется именно удалить псевдоопухоль с псевдокапсулой, а не просто эвакуировать гематому.

- Хирургическая резекция больших абдоминальных/газовых псевдоопухолей представляет особую сложность в хирургическом лечении гемофилии и должна проводиться исключительно хирургической бригадой с опытом лечения пациентов с гемофилией. Было установлено, что при экцизии таких больших опухолей целесообразна предоперационная эмболизация.

Рекомендация 10.5.3:

- При наличии крупных псевдоопухолей у пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует удалять такие псевдоопухоли с псевдокапсулой путем хирургической экцизии, которую может выполнять лишь хирургическая бригада с опытом лечения пациентов с гемофилией по возможности в центре лечения гемофилии, с последующим внимательным мониторингом и долгосрочной профилактикой во избежание рецидива кровотечения.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Колебания уровня фактора в первый год после операции могут повысить вероятность рецидива кровотечения. По этой причине внимательный мониторинг и оптимальная коррекция уровней фактора имеют первостепенное значение. **КР**
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2, главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры» и главу 9: «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.6 | Переломы

- Несмотря на высокий уровень заболеваемости остеопенией и остеопорозом, переломы у больных гемофилией происходят нечасто, что, возможно, связано с меньшими перемещениями и с пониженной интенсивностью деятельности.⁸³
- Однако у пациента с гемофилической артропатией может существовать риск переломов около сустава, в котором существенно утрачен объем движения, а также в костях с остеопоротическими поражениями.
- Лечение перелома требует незамедлительной заместительной терапии фактором.⁸³⁻⁸⁵ В идеале пациенты должны находиться на профилактике (например, высокими дозами КФС) с уровнями фактора не менее 50 МЕ/дл в течение, как минимум, одной недели.^{11,83-85} Затем можно поддерживать более низкие уровни фактора в течение последующих 10-14 дней, чтобы предотвратить кровоизлияние в мягкие ткани, пока идет стабилизация перелома. (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)

Рекомендация 10.6.1:

- При переломе у лиц с гемофилией ВФГ рекомендует незамедлительно начинать терапию концентратами фактора свертывания или другими гемостатическими препаратами и продолжать ее, удерживая достаточно высокие

уровни фактора с целью контроля кровоизлияний в ходе одной недели или дольше, в зависимости от вероятности кровоизлияний, которая определяется локализацией и стабилизацией перелома. На протяжении следующих 10-14 дней можно снизить уровни фактора, поддерживающиеся для предотвращения кровоизлияний в мягкие ткани в ходе стабилизации перелома. В связи с угрозой развития компартмент-синдрома особенно важно проводить клинический мониторинг. **КР**

- План лечения следует разрабатывать для каждого конкретного перелома и при необходимости хирургических вмешательств включать в него соответствующее профилактическое покрытие.
- По возможности следует избегать наложения сплошной циркулярной гипсовой повязки и применения створчатых гипсовых повязок, особенно на ранних этапах; здесь предпочтительнее гипсовые лонгеты.⁸³ Обязательно проведение мониторинга – особенно при переломах предплечья – во избежание таких осложнений, как компартмент-синдром.
- При открытых/инфицированных переломах предлагается рассмотреть применение аппаратов внешней фиксации.⁸⁶
- Следует по возможности избегать длительной иммобилизации, так как она может привести к значительному сокращению объема движения в сопредельных суставах.^{83,84}
- Как только перелом стабилизируется, необходимо организовать занятия ЛФК с целью восстановления объема движения, силы мышц и функции.³³

Рекомендация 10.6.2:

- При переломах у лиц с гемофилией ВФГ высказывается за предпочтительное применение лонгет, а не сплошного гипсования во избежание развития компартмент-синдрома (особенно на ранних стадиях), а при открытых или инфицированных переломах предпочтительнее применять аппараты внешней фиксации. **КР**

Рекомендация 10.6.3:

- При переломах у лиц с гемофилией ВФГ рекомендует избегать длительной иммобилизации и считает целесообразным начинать ЛФК и реабилитацию под контролем специалиста сразу же после стабилизации перелома с целью восстановления объема движения, силы мышц и функции. **КР**
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2, главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.7 | Ортопедическая хирургия при гемофилии

- Наилучшие результаты ортопедической хирургии пациенты с гемофилией получают при проведении операций в специализированных центрах лечения гемофилии, где компетентные многопрофильные команды медработников готовы лечить этих пациентов согласно индивидуально подобранной тактике.^{5,11}
- Плановое хирургическое вмешательство, проводимое сразу в нескольких локализациях либо одномоментно, либо поэтапными процедурами – это более целесообразный способ для восстановления походки и общей функции, который также позволяет рационально использовать заместительную терапию факторами⁸⁷ или другими гемостатическими препаратами. (см. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2)
- Может оказаться обоснованным применение местнодействующих средств для усиления локальной коагуляции. Инфильтрацию раны местными анестетиками (лигнокаин/лидокаин и/или бупивакаин) в сочетании с адреналином и фибриновым клеем-герметиком/спреем целесообразно применять для контроля подтекания крови во время хирургических вмешательств с обширным операционным полем.^{56,88,89}
- В послеоперационном ведении пациентов с гемофилией помимо выполнения заместительной терапии фактором (предпочтительнее непрерывная инфузия) или проведения другой профилактики необходимо внимательно следить за болевым синдромом и зачастую давать повышенные дозы анальгетических препаратов в ближайшем послеоперационном периоде.⁵⁶
- Чрезвычайно важен хороший контакт с командой, проводящей послеоперационную реабилитацию.³³ Знание подробностей выполненной хирургической операции и статуса суставов в ходе операции позволит лучше спланировать соответствующую программу реабилитации.
- В рамках комплексного лечения следует проводить как предоперационную, так и послеоперационную ЛФК для достижения оптимального результата с точки зрения функции.³³

Рекомендация 10.7.1:

- При ортопедических хирургических вмешательствах у пациентов с гемофилией (особенно в случаях подтекания крови при ушивании раны, а также при наличии мертвого пространства или полостей) ВФГ предлагает использовать средства для усиления местной коагуляции и инфильтрацию раны местными анестетиками (лигнокаин/лидокаин и/или бупивакаин) с адреналином и фибриновым клеем или спреем с целью контроля подтекания крови во время хирургических вмешательств с обширным операционным полем. **КР**

Рекомендация 10.7.2

- При ортопедических хирургических операциях у пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует проводить заместительную терапию фактором, а также активное купирование и мониторинг болевого синдрома с применением повышенных доз анальгетических препаратов в ближайшем послеоперационном периоде. **КР**

Рекомендация 10.7.3:

- У пациентов с гемофилией в послеоперационном периоде, следующим за ортопедической операцией, ВФГ рекомендует проводить постепенную реабилитацию под руководством специалиста ЛФК, имеющего опыт ведения пациентов с гемофилией. **КР**
- См. также главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2, главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.8 | Замена сустава

- Показанием к замене сустава является выраженная гемофилическая артропатия, которая, вызывая боль и функциональные нарушения, не отвечает на консервативное или иные варианты хирургического лечения.
- Замену сустава следует выполнять исключительно в признанных центрах лечения гемофилии, где есть опытные хирурги-ортопеды и соответствующая гематологическая поддержка и лабораторная служба.
- В подобных центрах есть многопрофильная команда, куда входит медсестра, социальный работник и специалист по ЛФК, знакомые с требованиями к лечению пациентов с гемофилией во время проведения артропластики.⁹⁰

Гемостаз в ходе периоперационного периода

- Для успешного проведения хирургического вмешательства крайне важно тщательное поддержание гемостаза. Конкретные уровни факторов в плазме во время различных этапов хирургической операции приводятся в главе 7 «Лечение кровотечений различной локализации» – таблица 7-2. В некоторых центрах заместительная терапия фактором проводится путем непрерывной инфузии, особенно в течение первых 72 часов, поскольку она обеспечивает более стабильный остаточный уровень защитного фактора.⁹¹
- Применение в периоперативном периоде антифибринолитиков и фибриновых герметиков продемонстрировало эффективность в снижении кровопотери. Однако нет согласованного мнения насчет продолжительности послеоперационного лечения.⁹²
- Обычно не возникает необходимости в профилактике тромбоза глубоких вен у пациентов, которым выполняется артропластика с прикрытием фактором, за исключением случаев, когда в послеоперационном периоде поддерживаются

очень высокие уровни фактора в плазме.⁹³ (О венозной тромбоэмболии и рекомендациях относительно тромбопрофилактики см. главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».)

Хирургические аспекты

- В коленном суставе зачастую наблюдается переднезадний/медиально-латеральный дисбаланс, и этого следует ожидать. Иногда может потребоваться имплантат, индивидуально изготовленный для пациента. Часто встречаются значительная угловая деформация, подвывих надколенника и задний подвывих большеберцовой кости. Всё это может потребовать значительного высвобождения мягких тканей.
- В некоторых случаях рекомендовалась одновременная замена обоих коленных суставов. Также следует рассматривать возможность проведения дополнительных процедур при наличии показаний.⁸⁷
- Принципы проведения замены коленного сустава такие же, что и для всего населения. Чаще всего применяются заднестабилизированные эндопротезы или эндопротезы с ножками и блоками для замещения имеющихся дефектов костной ткани.
- Во всех случаях применения цементной фиксации следует использовать цемент, насыщенный антибиотиком.
- Ушивание раны должно проводиться тщательно.
- Относительно использования дренажа консенсуса нет.
- Касательно наилучшего типа фиксации при замене тазобедренного сустава консенсуса нет.⁹⁴

Послеоперационная лечебная физкультура

- ЛФК следует начинать как можно раньше, в идеале в день проведения хирургической операции. Занятия ЛФК должны быть нацелены на восстановление функций организма, таких как объем движения и мышечная сила, прежде чем можно будет переходить к усилению функционального тренинга и повышению выносливости.
- Для предупреждения возникновения суставных спаек крайне необходимо рано начинать мобилизацию суставов и целенаправленно работать над восстановлением движения.⁹⁵ На этом этапе также необходимо обращать внимание на случаи медленного заживления ран и тканей, а также на риски повторных кровотечений. Функциональная реабилитация должна быть целью, но только после восстановления всех возможных функций организма.
- Обычно лучшими специалистами по составлению безопасной и всеобъемлющей амбулаторной программы являются специалисты ЛФК в центре лечения гемофилии. Возможен вариант, когда специалист ЛФК из центра лечения гемофилии связывается со специалистом ЛФК по месту проживания пациента, чтобы организовать программу постоперационного лечения.⁵⁷

Рекомендация 10.8.1:

- У пациентов с гемофилией ВФГ рекомендует замену суставов только в случае выраженной гемофилической артропатии, которая не отвечает на консервативное или иное хирургическое лечение и при этом вызывает боль,

функциональные нарушения и утрату участия в повседневной деятельности.

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** В периоперационном периоде для снижения кровопотери можно использовать транексамовую кислоту и фибриновые герметики.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** К занятиям лечебной физкультурой в идеале следует приступать в день проведения операции, начиная с ранней мобилизации сустава и с соответствующим наращиванием упражнений для восстановления движения и силы мышц. **КР**

Осложнения и долгосрочные аспекты

- По сравнению с общей популяцией при замене коленного сустава у пациентов с гемофилией отмечается тенденция к менее благоприятным баллам в функциональной оценке сустава и к большему количеству постоперационных осложнений. Это в основном связано с наличием осложняющих факторов и поражением сразу нескольких суставов.⁹⁶⁻⁹⁸
- Операцию на колене нельзя слишком долго откладывать, так как предоперационный статус сгибательной контрактуры значительно влияет на послеоперационные результаты. При сгибательной контрактуре в колене больше 25 градусов существует повышенный риск неудовлетворительных результатов операции и развития послеоперационных сгибательных контрактур.⁹⁹
- Ретроспективно частота развития инфекции после артропластики у пациентов с гемофилией была выше, чем в общей популяции. Однако за последние десять лет уровень развития инфекционных осложнений снизился. Сегодня сообщается о цифрах, практически аналогичных частоте в общей популяции.⁵⁴
- У пациентов с гемофилией выше риск позднее заразиться вторичной инфекцией.¹⁰⁰
- У пациентов с ВИЧ и ВГС может быть выше риск инфицирования протезированного сустава.
- Длительность срока службы коленного имплантата может быть такой же, что и в общей популяции, и зависит от уровня профессионализма команды лечения гемофилии, типа примененного имплантата и тяжести скелетно-мышечных поражений в данном суставе.^{54,101}
- См. также главу 8 «Ингибиторы к фактору свертывания» – «Гемофилия А/гемофилия В» - «Хирургические и инвазивные процедуры» и главу 9 «Отдельные аспекты лечения» – «Хирургические и инвазивные процедуры».

10.9 Психосоциальные последствия при поражениях опорно-двигательного аппарата

- Несмотря на достигнутый за последние годы значительный прогресс в лечении гемофилии, лица с гемофилией по-прежнему испытывают психосоциальные сложности из-за гемофилических поражений опорно-двигательного аппарата. Эти последствия особенно ощущаются пациентами,

выросшими до появления профилактического лечения или же не имеющими доступа к профилактике.¹⁰²

- Исследование с участием лиц со среднетяжелой и тяжелой гемофилией выявило, что пациенты с более выраженной артропатией ощущают более низкое качество жизни, особенно в физическом домене.¹⁰³
- На психосоциальные ограничения, вызванные гемофилической артропатией, могут накладываться следующие усугубляющие моменты:¹⁰⁴
 - изменение походки;
 - поражение нескольких суставов;
 - хроническая боль.
- Психосоциальное воздействие вышеперечисленных усугубляющих факторов может выражаться через¹⁰⁴:
 - пропуски учебы и работы;
 - ограничения в занятиях спортом;
 - меньшее участие в социальной жизни и/или растущее одиночество;
 - негативное самовосприятие, связанное с видом своего тела, ощущением мужественности и/или самооценкой;
 - отсутствие ощущения нормальности;
 - ограниченную физическую гибкость в сексуальных позициях;
 - сложности в личных отношениях;
 - утрату жизненной роли и/или её изменение;
 - повышенную утомляемость;
 - отрицательные варианты адаптивного поведения.
- У лиц с гемофилией из-за заболевания суставов инвалидность зачастую возникает в более раннем возрасте, чем в общей популяции, и может затруднять надежное исполнение ими трудовых обязанностей. Это может вынудить пациентов к выходу на пенсию раньше запланированного, приводить к вынужденной потере выполняемой роли или к сдвигу во всех аспектах жизни и негативно сказываться на материальном положении.¹⁰⁴
- В разработке психосоциальных вмешательств следует учитывать индивидуальные обстоятельства и потребности конкретного лица, в том числе психические, эмоциональные, социальные, образовательные и культурные.¹⁰⁵
- Стратегия индивидуальных психосоциальных вмешательств может быть нацелена на оказание помощи пациентам в адаптации к боли и к функциональным ограничениям¹⁰⁵ и на развитие стратегий преодоления трудностей, включая:
 - выявление/распознавание факторов стресса и сильных сторон;
 - разделение озабоченности на составляющие (т.е. постановка целей и приоритетов, а также формирование стратегий для поочередного решения проблем);
 - анализ имеющихся вариантов;
 - поиск необходимой информации;
 - усиление систем поддержки;
 - навыки эффективного общения;
 - переосмысление ситуации;
 - использование методов отвлечения внимания;
 - применение адаптивных «я- установок» для преодоления трудностей.¹⁰⁶

- Психосоциальные вмешательства повышают устойчивость пациента, способствуя его личностной самореализации, эффективности лечения, когнитивной гибкости, жизнестойкости, оптимизму и умению защищать свои интересы (самоадвокации).
- Партнерское наставничество (по типу «равный равному») и возможности группового обучения способствуют формированию поддержки, снижают изоляцию, повышают восприимчивость к информации и усиливают жизнестойкость.¹⁰⁷

Рекомендация 10.9.1:

- Для пациентов с гемофилией, имеющих хронические скелетно-мышечные боли или функциональные ограничения, ВФГ рекомендует проводить индивидуально организованные психосоциальные вмешательства для работы с конкретными потребностями каждого человека с учетом существующих физических, эмоциональных, социальных, образовательных и культурных обстоятельств. **КР**

Рекомендация 10.9.2:

- Для пациентов с гемофилией, имеющих хронические скелетно-мышечные боли или функциональные ограничения, ВФГ рекомендует применение стратегий конкретизированных и индивидуализированных психосоциальных оценок и вмешательств, нацеленных на улучшение качества жизни. Сюда включается психосоциальное консультирование, консультации по образованию и трудоустройству, а также финансовое планирование. **КР**

Рекомендация 10.9.3:

- В работе с пациентами с гемофилией, имеющими хронические скелетно-мышечные боли или функциональные ограничения, ВФГ рекомендует содействовать формированию сетей поддержки, партнерскому наставничеству (по типу «равный - равному») и возможностям группового обучения с целью помочь пациентам справляться с поражениями опорно-двигательного аппарата, снизить социальную изоляцию и повысить их жизнестойкость. **КР**

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
15. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
16. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.
29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Resulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.

30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radio-synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*. European Association of Nuclear Medicine; 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf. Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia*. 2011;17(2):296-299.
35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.
49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilisbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
54. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
56. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
57. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.
58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
60. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffuncho C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res*. 2016;2(2):18-21.
61. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia*. 2014;20(3):413-420.
64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9(6):721-726.
65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-467.
66. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;328:19-24.
67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
69. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surg Br*. 1983;65(1):19-23.
70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):926-931.
71. Raitlon GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(1):100-102.
72. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):132-135.
73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015;12(4):237-241.

74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol.* 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(1):112-115.
76. Long B, Koefman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med.* 2019;56(4):386-397.
77. Beeton KE, Rodríguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. *Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia*, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
78. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15(1):253-260.
80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19(4):255-260.
81. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia.* 2009;15(2):448-457.
83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia.* 2002;8(2):104-111.
84. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia.* 2007;13(4):391-394.
85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2008;14(3):661-664.
86. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(1):52-57.
87. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1741-1743.
88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia.* 1999;5(6):392-396.
89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie.* 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol.* 2014;5(3):75-85.
91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia.* 2012;18(4):607-612.
92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):402.
93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(19):1801-1811.
94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int.* 2018;28(5):459-467.
95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia.* 2015;21(4):e300-e305.
96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 1):33-38.
97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty.* 2005;20(5):664-668.
98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(1):85-91.
99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglul AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia.* 2012;18(3):358-363.
100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia.* 2011;17(5):e831-e832.
101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia.* 2018;24(2):299-306.
102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia.* 2017;23(5):682-688.
103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia.* 2005;11(1):43-48.
104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia.* 2012;18(5):699-707.
105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia.* 2014;20(1):44-51.
106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Kontinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):48-55.
107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent.* 2018;1(2):e10958.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

11 Оценка результатов

Pradeep M. Poonnoose¹ (Прадип М. Пуннус) | Brian M. Feldman² (Брайан М. Фельдман) | Пит де Клейн³ (Пит де Клейн) | Manuel A. Baarslag⁴ (Мануэль А. Баарслаг) | Radoslaw Kaczmarek⁵ (Радослав Казмарек) | Johnny Mahlangu⁶ (Джонни Махлангу) | Margaret V. Ragni⁷ (Маргарет В. Рагни) | Glenn F. Pierce⁸ (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava⁹ (Алок Шривастава)

¹ Кафедра ортопедии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

² Кафедра педиатрии, Университет Торонто, подразделение ревматологии, детская больница, Торонто, Онтарио, Канада

³ Van Creveldkliniek, медицинский центр университета Утрехта, Утрехт, Нидерланды

⁴ Беммел, Нидерланды

⁵ Факультет педиатрии, Медицинский институт университета Индианы, Индианаполис, штат Индиана, США

⁶ Факультет молекулярной медицины и гематологии, Витватерсрандский университет, Национальная медицинская лабораторная служба, Йоханнесбург, ЮАР

⁷ Кафедра гематологии/онкологии, медицинский факультет, медицинский центр Питтсбургского университета, Питтсбург, штат Пенсильвания, США

⁸ Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

⁹ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

Все утверждения, являющиеся рекомендациями, приняты на основе консенсуса и помечены аббревиатурой КР - «консенсусные рекомендации»

11.1 | Введение

- Объективные доказательные данные о краткосрочных и долгосрочных результатах режимов лечения необходимы для оптимизации лечения и принятия экономически обоснованных клинических решений.¹
- Результат/исход – это состояние пациента, вызванное заболеванием или медицинским вмешательством. Он устанавливается методами клинической оценки, включая использование инструментов оценки общего и связанного с заболеванием качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL), значения результатов, сообщаемых пациентами (РСП), и лабораторные анализы, включая визуализирующие методы исследования.²⁻⁷ Эти инструменты измеряют многие параметры, в том числе активность и участие, строение и функции организма, бремя заболевания и субъективное состояние здоровья, как описано ниже в этой главе.
- Как общие, так и связанные с гемофилией инструменты оценки дают возможность оценить природу физических недомоганий и функциональных ограничений, а также их воздействия на жизнь людей с гемофилией и членов их семей.¹
- Рост использования этих инструментов позволит стандартизировать оценку и даст возможность сравнения данных между пациентами и когортами.⁸⁻¹⁰

Задачи оценки результатов

- Оценка результатов может использоваться для наблюдения за ходом заболевания пациента, для получения информации, нужной для определения тактики рутинного лечения, для

измерения ответа на терапию и для определения необходимости изменения терапии. Оценка результатов также может быть использована для количественной оценки здоровья группы пациентов, измерения качества медицинской помощи и для обоснования получения ресурсов.

- Помимо вышеупомянутого, оценка результатов может быть использована в исследовательских целях, например, для документирования естественного развития болезни, при тестировании новых методов терапии или сравнении различных видов лечения.
- Исследование результатов/исходов для состояния здоровья может использоваться для информирования при принятии решений о расходах на лечение.

11.2 | Оценка результатов при гемофилии

- Оценка результатов при гемофилии должна включать два аспекта: результаты, относящиеся к заболеванию, и результаты, относящиеся к лечению.
- Результаты, относящиеся к заболеванию, связаны с эффективностью гемостатической терапии и выражаются в нижеперечисленном:
 - частота кровотечений;
 - краткосрочное и долгосрочное воздействие кровотечений на опорно-двигательный аппарат и другие системы организма, включая психосоциальное воздействие гемофилии.
- Результаты, относящиеся к терапии, следует наблюдать с использованием проспективного системного плана, следует включить скрининг и тестирование лиц с гемофилией, принимающих концентраты фактора свёртывания (КФС), на появление ингибиторов. (См. главу 8 «Ингибиторы к фактору свёртывания».)

- Другие, менее частые, осложнения заместительной терапии КФС включают тромбоз и аллергические/анафилактические реакции. (См. главу 9 «Отдельные аспекты лечения».)

Частота кровотечений

- Частота кровотечений (особенно мышечных и суставных) и ответ на терапию – это самые важные показатели эффективности гемостатической терапии и лучшие суррогатные предикторы долгосрочных результатов для опорно-двигательного аппарата.
- Все кровотечения должны документироваться пациентами/ухаживающими лицами в режиме реального времени по мере их возникновения, в рукописных или в электронных дневниках или других системах отчётности. Эти дневники должны периодически (как минимум раз в год) анализироваться лечащим врачом с использованием стандартного протокола. (См. главу 2 «Комплексное лечение гемофилии» – «Лечение на дому» – «Самостоятельное лечение».)
- В частности, необходимо документировать кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС) из-за их потенциального воздействия на функции неврологии и опорно-двигательного аппарата.
- Учитывая потенциальные трудности клинического определения кровоизлияний в суставы и мышцы и необходимость системности в документировании этого важного показателя, Комитет по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу определил критерии, которым необходимо следовать.¹¹
- Внутрисуставное кровотечение определяется непривычным ощущением в суставе “ауры”, в сочетании с любым из нижеперечисленного¹¹:
 - увеличивающееся опухание сустава и растущее ощущение потепления кожи в месте над суставом;
 - нарастающая боль;
 - прогрессирующее уменьшение амплитуды движения конечности или трудности в работе конечности по сравнению с исходным состоянием.
- Мышечное кровотечение определяется как случай кровоизлияния в мышцу, определённый клинически и/или при помощи визуализирующих методов исследования, обычно сопровождающийся болью и/или распуханием и снижением подвижности по сравнению с обычным состоянием.¹¹
- У младенцев и детей младшего возраста индикатором кровоизлияния в мышцу или сустав может быть просто нежелание двигать конечностью.¹¹
- Были разработаны определения эффективности гемостатической терапии суставных и мышечных кровотечений, их следует использовать при документировании результатов лечения. (См. главу 7 «Лечение кровотечений различной локализации – Таблица 7-1».)

Рекомендация 11.2.1:

- Медикам, лечащим лиц с гемофилией, ВФГ рекомендует документировать все кровотечения в режиме реального времени пациентами/ухаживающими лицами, при этом записи подлежат совместному анализу не реже 1 раза

в год. При документировании обязательно указывать внутрисуставные, внутримышечные кровоизлияния и кровоизлияния в центральную нервную систему, а также степень восстановления после них. Для этого следует использовать стандартные критерии, разработанные Комитетом по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу. **КФ**

Оценка боли при гемофилии

- При гемофилии боль может быть острой (как при остром кровотечении) или хронической (из-за артропатии), либо оба вида боли могут иметь место одновременно.
- Интенсивность связанной с гемофилией боли можно оценить при помощи одномерных числовых или визуальных шкал оценки¹², таких как «Шкала Вонга-Бейкера «FACES»»^{13,14}; или при помощи многомерных опросников по оценке боли, таких как «Общий опросник боли МакГилла»¹⁵ или «Краткий опросник по оценке боли (BPI)»,^{16,17} либо при помощи специальных инструментов по заболеванию, например, «Многомерный опросник по боли при гемофилии (MHPQ)».
- Интенсивность боли можно также оценивать с использованием подшкал, содержащихся в опросниках по качеству жизни, как общих¹⁸, так и специальных по заболеванию¹⁹, а также в специальных инструментах по оценке состояния суставов, таких как «Шкала Жильбера»²⁰ и «Шкала оценки состояния суставов при гемофилии (ШОСС - HJHS)».²¹
- Боль лучше оценивать и купировать в рамках комплексного подхода к оказанию медицинской помощи.¹⁶

Домены оценки влияния кровотечений на опорно-двигательную и другие системы организма

- При заболеваниях, подобных гемофилии, рекомендуется оценивать результаты в соответствии с доменами Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).^{22,23}
- В соответствии с МКФ оценка ограничений жизнедеятельности и здоровья^{4,24} должна фокусироваться на воздействии заболевания на структуры и функции организма, активность и участие.
- На эти домены могут воздействовать индивидуальные контекстовые факторы, которые представляют обстоятельства и происхождение индивида и включают факторы среды и личностные факторы.
- Факторы среды включают физическую, социальную и отношения среднюю, в которой индивид живёт и совершает ежедневные действия.
- Личностные факторы включают аспекты, которые обязательно являются составной частью состояния или статуса здоровья индивида, например, возраст, пол и принадлежность к коренным народам.
- См. иллюстрацию 11-1 со схемой модели МКФ и инструментов для оценки результатов по доменам.

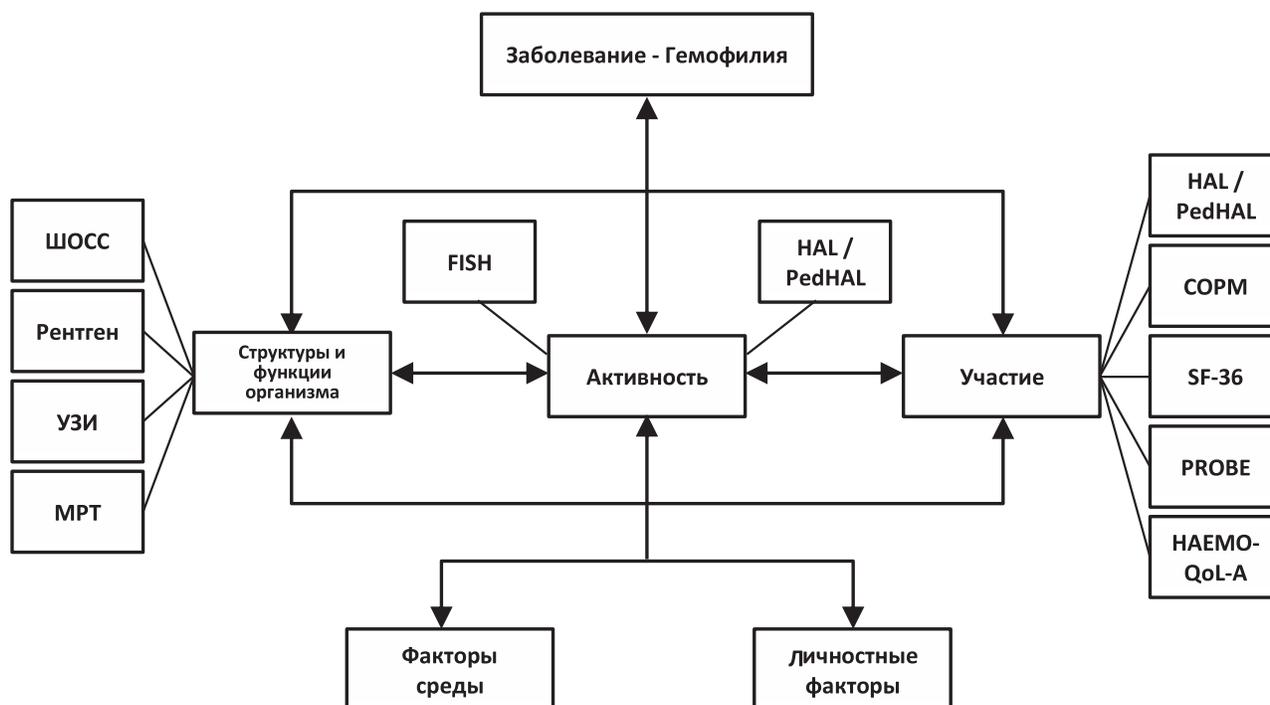


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11 -1 Модель Международной классификации функционирования и здоровья (МКФ), с домен-соотнесёнными инструментами оценки результатов. COPM - Канадская оценка выполнения деятельности; FISH - Шкала функциональной независимости при гемофилии; HAEMO-QoL-A - соотнесённый с гемофилией опросник по качеству жизни для взрослых; HAL – список видов активности при гемофилии; SHOCC - Шкала оценки состояния суставов при гемофилии; MPT- магнитно-резонансная томография; PaedHAL - Список видов активности для детей с гемофилией; PROBE - Опросник оценки пациентами результатов лечения, бремени и опыта; SF- 36 - Опросник состояния здоровья «Краткая форма из 36 пунктов»; УЗИ – ультразвуковое исследование.

- Концепция качества жизни (КЖ) сложна и включает много характеристик социальной, культурной, экономической и физической среды индивида, а также состояние физического и душевного здоровья.^{4,22}
- Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (КЖОСЗ) – это синоним самостоятельной оценки состояния здоровья пациентом; измерения КЖОСЗ обычно включают аспекты модели МКФ.²⁵ Лучше использовать это не изолированно, а в сочетании с оценкой структур и функций организма и активности.
- Хотя большинство инструментов оценки результатов были валидированы для детей старшего возраста, существует нехватка валидированных относящихся к заболеванию инструментов по оценке результатов для детей самого младшего возраста с тяжёлой гемофилией (т.е. для детей до 4 лет). В этом возрасте у них обычно начинается долгосрочная профилактика и шансы появления ингибиторов наиболее высоки.
- Ограничена возможность инструментов по определению небольших изменений после терапевтических вмешательств для детей с хорошим состоянием суставов и низкой частотой кровотечений; этот вопрос требует дальнейшей проработки.²⁶

11.3 | Структуры и функции организма

- Структуры организма - это анатомические структуры и части тела, такие как органы, конечности и их составные части.^{22,24}
- Функции организма - это физиологические функции этих систем, например, диапазон движений, сила, устойчивость суставов.
- При гемофилии это относится, например, к состоянию суставов и определённых групп мышц, которые оцениваются клинически и радиологически.

Subject ID #: _____

Name of Physiotherapist: _____

Assessment #: _____

Date: _____

Time: _____

yyyy / mm / dd

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	<input type="checkbox"/> NE					
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/> NE					
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/> NE					
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/> NE					
Flexion Loss	<input type="checkbox"/> NE					
Extension Loss	<input type="checkbox"/> NE					
Joint Pain	<input type="checkbox"/> NE					
Strength	<input type="checkbox"/> NE					
Joint Total						

Sum of Joint Totals

NE = Non-Evaluable

Global Gait Score

 NE included in Gait items

HJHS Total Score

Swelling

- 0 = No swelling
1 = Mild
2 = Moderate
3 = Severe

Crepitus on Motion

- 0 = None
1 = Mild
2 = Severe

Flexion Loss

- Contralateral:**
0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°
- Normative Tables:**
0 = within range
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Duration

- 0 = No swelling
or < 6 months
1 = ≥ 6 months

Muscle Atrophy

- 0 = None
1 = Mild
2 = Severe

Extension loss (from hyperextension)

- Contralateral:**
0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°
- Normative tables:**
0 = within range
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
2 = Pain through active range

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

Within available ROM

- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)

NE = Non-evaluable

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
1 = One skill is not within normal limits
2 = Two skills are not within normal limits
3 = Three skills are not within normal limits
4 = No skills are within normal limits
NE = Non-evaluable

NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS**General Comments:**

Hemophilia Joint Health Score 2.1, © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Used under license by The Hospital for Sick Children

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11 – 2 Шкала оценки состояния суставов 2.1 – Сводный оценочный лист.⁴² Доступен по ссылке: http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf

Рекомендованные измерения структур и функций организма при гемофилии

- Шкала оценки состояния суставов при гемофилии (ШОСС) – наиболее изученный инструмент физического осмотра для детей и взрослых.^{21,27,28} (См. иллюстрацию 11-2.)
- Радиологическая шкала Петтерссона²⁹ – самый распространённый вид визуализирующего измерения структуры суставов. Эта шкала не чувствительна к ранним изменениям; поэтому для оценки артропатии были разработаны более чувствительные инструменты. (См. таблицу 11-1.)
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) – пожалуй, самый чувствительный метод измерения структуры суставов. Существует ряд шкал, помогающих численно оценить артропатию при помощи МРТ^{30,31}; однако этот способ дорог, занимает много времени и трудноисполним для детей младшего возраста. (См. таблицу 11-2.)
- В настоящее время доступны ультразвуковые системы балльной оценки (УЗИ) для оценки гемофилической артропатии³²⁻³⁵, они способны обнаружить суставной выпот,³⁶ ранние этапы поражения суставов³⁷ и бессимптомные поражения суставов,³⁸ что способствует приверженности лечению.³⁹ (См. таблицу 11-3.)
- Балльные алгоритмы УЗИ могут быть относительно субъективны, но их надёжность может быть повышена, если оценка производится медиком, специализирующимся в области гемофилии и обученным выполнению УЗИ опорно-двигательного аппарата.³⁵
- Появляются свидетельства в пользу применения ультразвука при опорно-двигательных нарушениях (УЗОДН - MSKUS) в клинической оценке и лечении болезненной гемофилической артропатии, так как УЗИ позволяет сделать различие между суставными кровотечениями и воспалением суставов, а также между мышечными кровоизлияниями и другими регионарными болевыми синдромами.^{40,41} Тем не менее при любых обстоятельствах, если пациент или медик подозревает острое суставное или мышечное кровотечение или не может понять, продолжается ли кровотечение, рекомендуется немедленная гемостатическая терапия - до проведения подтверждающих исследований или получения их результатов.

11.4 | Активность и участие

- Активность - это выполнение индивидом какой-либо задачи или действия.⁴ Касательно гемофилии активность обычно относится к повседневной бытовой деятельности (например, ходьба, передвижение по лестницам, чистка зубов, пользование туалетом).
- Участие - это вовлечение в жизненные ситуации в контексте социальных взаимодействий.
- Часто бывает трудно чётко разделить элементы и инструменты оценки результатов между этими двумя доменами; поэтому при оценке результатов эти два домена часто объединяются.
- При гемофилии измерение видов активности основывается либо на самостоятельной оценке пациента, либо на основании исполнения (т.е. по результатам наблюдения).²²

ТАБЛИЦА 11 -1 Радиологическая шкала Петтерссона²⁹

Радиологические обнаружения изменений	Обнаружено	Оценка ^a (баллы)
Остеопороз	Отсутствует	0
	Присутствует	1
Увеличение эпифиза	Отсутствует	0
	Присутствует	1
Неровность субхондральной поверхности	Отсутствует	0
	Лёгкая	1
	Выраженная	2
Сужение суставной щели	Отсутствует	0
	<50%	1
	>50%	2
Образование субхондральных кист	Отсутствует	0
	1 киста	1
	>1 кисты	2
Эрозии на границах сустава	Отсутствует	0
	Присутствует	1
Несовместимость суставных поверхностей	Отсутствует	0
	Лёгкая	1
	Выраженная	2
Деформация (отклонение и/или смещение сочленяющихся костей)	Отсутствует	0
	Лёгкая	1
	Выраженная	2

^a Возможная оценка состояния суставов: 0-13 баллов по каждому суставу (наибольшее общее количество баллов: 6 × 13 = 78).

Инструменты, рекомендуемые для измерения активности и участия

- «Список видов активности при гемофилии (HAL)»^{15,44} является инструментом измерения, обусловленным заболеванием. Это наиболее изученный инструмент измерения при самостоятельном предоставлении взрослыми сведений об активности⁴⁵, он был переведён на многие языки. Три подшкалы (по верхним конечностям, базовая по нижним конечностям и комплексная по нижним конечностям) доказали свою эффективность при использовании в Соединённых Штатах и Великобритании.^{15,16,46} (См. таблицу 11-4.)
- «Список видов активности при гемофилии для детей (PedHAL)»⁴⁷ был создан на основе списка для взрослых (HAL). Это инструмент измерения при самостоятельном предоставлении сведений для детей с гемофилией.⁴⁵ (См. таблицу 11-5.)

ТАБЛИЦА 11 – 2. «Шкала оценки гемофилической артропатии по МРТ» от МГИП⁴³

Изменения мягких тканей	Эффузия/гемартроз	Незначительные	(1) ____
		Умеренные	(2) ____
		Серьёзные	(3) ____
	Синовиальная гипертрофия	Незначительные	(1) ____
		Умеренные	(2) ____
		Серьёзные	(3) ____
	Гемосидерин	Незначительные	(1) ____
		Умеренные	(2) ____
		Серьёзные	(3) ____
Подшкала изменений мягких тканей		Максимум 9 баллов	____
Остеохондральные изменения	Эрозии поверхности, вовлекающие субхондральный кортекс или края суставов	Любая эрозия поверхности	(1) ____
		Эрозия половины или более суставной поверхности на, как минимум, одной кости	(1) ____
	Субхондральные кисты	Как минимум, одна субхондральная киста	(1) ____
		Субхондральные кисты на, как минимум, двух костях или кистозные изменения, задевающие треть или более суставной поверхности на, как минимум, одной кости	(1) ____
	Деградация хряща	Любое уменьшение толщины суставного хряща	(1) ____
		Потеря половины или более общего объёма суставного хряща на, как минимум, одной кости	(1) ____
		Потеря всей толщины суставного хряща в, как минимум, одной области на, как минимум, одной кости	(1) ____
		Потеря всей толщины суставного хряща, включающая как минимум половину суставной поверхности на, как минимум, одной кости	(1) ____
Подшкала остеохондральных изменений		Максимум 8 баллов	____

Сокращения: МГИП - Международная группа по изучению профилактики; МРТ - магнитно-резонансная томография.

ТАБЛИЦА 11 - 3 Скоринговый метод HEAD-US ³²

Активность заболевания (синовит)		Баллы
Гипертрофия синовиальной оболочки		
0.	Отсутствует/минимальная	0
1.	Лёгкая/умеренная	1
2.	Тяжёлая	2
Вызванные заболеванием повреждения (суставные поверхности)		
Хрящ		
0.	Нормальный	0
1.	Аномалии эхотекстуры, очаговая частичная/полная потеря толщины суставного хряща, составляющая <25% поверхности мишени ^а	1
2.	Частичная/полная потеря толщины суставного хряща, составляющая ≤50% поверхности мишени ^а	2
3.	Частичная/полная потеря толщины суставного хряща, составляющая >50% поверхности мишени ^а	3
4.	Полное разрушение хряща либо отсутствие визуализации суставного хряща на поверхности мишени кости ^а	4
Кость		
1.	Нормальная	0
2.	Умеренные неровности субхондральной кости с/без начальных остеофитов вокруг сустава	1
3.	Аномальная субхондральная кость с/без эрозий и наличие выступающих остеофитов вокруг сустава	2

Сокращения: HEAD-US – Ультразвуковое обнаружение ранней гемофилической артропатии.

^аЛокоть, передняя часть дистального отдела эпифиза плечевой кости; колено, блок бедренной кости; голеностоп, передняя часть купола таранной кости.

ТАБЛИЦА 11 - 4 Список видов активности при гемофилии (HAL) 2005¹⁵

	Виды (кол-во)
Всего HAL	42
Домены HAL	
Положения лёжа/сидя/на коленях/стоя	8
Функции ног	9
Функции рук	4
Использование транспорта	3
Самообслуживание	5
Дела по дому	6
Виды активности на отдыхе и при занятиях спортом	7
Компоненты HAL	
Верхняя конечность (HAL _{верхн})	9
Базовый нижняя конечность (HAL _{нижнбаз})	6
Сложный нижняя конечность (HAL _{нижнсл})	9

ТАБЛИЦА 11 - 5 Список видов активности при гемофилии для детей (PedHAL) v.11⁴⁷

	Виды (кол-во)
Всего PedHAL	53
Домены PedHAL	
Положения лёжа/сидя/на коленях/стоя	10
Функции ног	11
Функции рук	6
Использование транспорта	3
Самообслуживание	9
Дела по дому	3
Виды активности на отдыхе и при занятиях спортом	11

Пояснение: Доступно на: <http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

Пояснение: Доступно на многих языках на: <http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

ТАБЛИЦА 11 – 6 Шкала функциональной независимости при гемофилии (FISH)⁴⁸

Список проверяемых видов активности		
Самообслуживание	Перемещение	Передвижение
Еда	Вставание со стула	Ходьба
Уход за внешностью	Приседания	Передвижение по лестнице
Мытьё		Бег
Одевание		

Пояснения: Количество баллов за разные виды активности – от 1 до 4, в зависимости от степени независимости: 1- не получается; 2- с помощью ассистента/вспомогательного средства; 3 – получается без посторонней помощи, но не как у здорового индивида; 4 – получается выполнение вида активности, как у других здоровых индивидов. Доступно на: <http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>.

ТАБЛИЦА 11 – 7 Инструмент EQ-5D⁶⁸

Система описания EQ-5D ^a	EQ-VAS
Мобильность Самообслуживание Обычные виды активности Боль/дискомфорт Тревожность/ депрессия	Регистрация самооценки здоровья респондента на вертикальной визуальной аналоговой шкале от 0 (наихудшее представимое состояние здоровья) до 100 (наилучшее представимое состояние здоровья)

Сокращения: EQ - EuroQoL; VAS (ВАШ) - визуальная аналоговая шкала.

^aЕсть версии с тремя пунктами, пятью пунктами и предназначенные для молодежи.

- Оба инструмента - HAL и RedHAL – были разработаны голландскими медиками, специализирующимися на лечении гемофилии, поэтому в странах с другими традициями они могут оказаться менее подходящими.^{48,49}
- Шкала функциональной независимости при гемофилии (FISH)^{48,50} – наиболее хорошо изученное средство измерения наблюдаемых показателей для лиц с гемофилией,⁴⁵ существует много отчётов о её использовании в разных странах и для различных возрастных групп. (См. таблицу 11-6.)
- Опросник оценки пациентами результатов лечения, бремени и опыта (PROBE) также включает параметры оценки активности и участия, такие как школа/образование, работа, семейная жизнь и воздействие на повседневные бытовые действия.^{6,7} (См. 11.8 «Результаты, сообщаемые пациентами», ниже.)
- Канадская оценка выполнения деятельности (COPM)⁵¹ и «Опросный лист по дезадаптации пациента», созданный в университете МакМастер в Торонто (MACTAR)⁵² - это общие инструменты, которые используются для повседневной оценки восприятия индивидом изменений в доменах «активность» и «участие». Их можно использовать для оценки степени достижения целей.

11.5 | Факторы среды и личностные факторы

Факторы среды

- В то время как факторы среды являются частью модели МКФ, их не часто считают “результатами” по сути, однако они могут быть существенно воздействовать на процесс реабилитации.⁴
- Факторы среды, влияющие на результаты, могут как способствовать, так и препятствовать лечению. Это может быть доступ к центру комплексного лечения гемофилии, наличие КФС, информированность в медицинских вопросах, медицинское страхование⁵³ и удалённость центра лечения гемофилии.⁵⁴
- Для детей с гемофилией важным вспомогательным фактором может быть поддержка семьи и, при необходимости, дополнительная психосоциальная поддержка и оценка, проводимая командой лечения гемофилии.

Личностные факторы

- Сильные и слабые стороны личности индивида могут серьёзно влиять на результаты лечения.
- Оценка факторов, таких как locus контроля, и психологических характеристик, таких как гнев, депрессия и оптимизм, может быть использована для выработки направления и сбора информации в ходе индивидуального лечения или исследования.⁵⁵
- Другим важным и измеримым фактором влияния на результаты лечения является приверженность лечению пациента/семьи.^{56,57}

11.6 | Экономические факторы

- Расходы на здравоохранение и связанные с ними положительные результаты для здоровья могут быть подсчитаны и использованы для исследований, разработки программ и адвокации.

Прямые затраты

- Прямые затраты включают стоимость медицинского лечения, услуг здравоохранения, хирургических и медицинских принадлежностей.
- КФС для пациентов с тяжёлой гемофилией обычно составляют более 90% затрат на лечение.⁵⁸

Косвенные затраты

- Косвенные затраты вызываются потерей трудоспособности взрослых пациентов и родителей пациентов-детей на время, необходимое для лечения гемофилии.
- Затраты, проистекающие из-за болезни или необходимости обращения за медицинской помощью, в разных странах иногда сопоставимы, но часто различаются.⁵⁹

11.7 | Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

- Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья – это синоним субъективной (самостоятельной или сделанной родственниками) оценки состояния здоровья.²⁵
- Для измерения HRQoL (обусловленного здоровьем качества жизни) обычно используются опросники, нацеленные на количественное выражение состояния здоровья пациента в общем.
- Учитывая их общий характер, измерения HRQoL часто более поверхностны, чем индивидуальные измерения различных вышперечисленных доменов; следовательно, их лучше применять в сочетании со специфическими оценками доменов МКФ, а не по отдельности.⁶⁰
- Дополнительной сложностью их использования является необходимость их валидации на языке и в социокультурном контексте той страны, где они применяются.

Наиболее часто используемые инструменты оценки качества жизни, обусловленного здоровьем

- Общие инструменты EQ-5D^{2,3} и SF-36^{61,62} часто используются для оценки КЖ при гемофилии. (См. таблицы 11-7 и 11-8.)
- Опросник PROBE позволяет оценивать КЖ в дополнение к оценке бремени заболевания для лиц с гемофилией.^{6,63-65}
- Для детей с гемофилией успешно используется «Канадский инструмент оценки результатов лечения гемофилии для качества жизни детей» (СНО-KLAT).^{4,66}
- Для взрослых пациентов с гемофилией широко используются «Индекс благополучия при гемофилии»⁶⁷ и «Опросник по качеству жизни взрослых пациентов с гемофилией (НАЕМО-QoL-A)».^{4,5}

Рекомендация 11.7.1:

- ВФГ рекомендует проводить оценку и документирование состояния опорно-двигательного аппарата и общего здоровья каждого пациента как минимум ежегодно. Это должно включать оценку структур и функций организма, уровней видов активности, участия и качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья Всемирной организации здравоохранения (WHO ICF - МКФ ВОЗ)», насколько возможно, в правильном клиническом контексте.
- **Примечание:** Необходимо максимально использовать стандартные определения и валидированные инструменты, включая нижеследующие:
 - По структурам и функциям организма клиническая оценка состояния суставов выполняется (как правило) с использованием «Шкалы оценки состояния суставов при гемофилии (ШОСС)», как у детей, так и у подростков.

- В том же домене ранние структурные изменения суставов лучше оценивать с помощью ультразвука (УЗИ) либо магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поздние костно-хрящевые изменения можно оценить, используя обычные рентгенограммы.
- Уровни функциональной активности следует оценивать, используя наиболее подходящий метод, доступный для конкретного пациента, включая «Список видов активности при гемофилии (HAL)», «Список видов активности при гемофилии для детей (PedHAL)», либо «Шкалу функциональной независимости при гемофилии (FISH)».
- HRQoL (КЖОСЗ, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья) – это важный аспект измерения результатов лечения, который может быть оценен как с помощью стандартных, так и с помощью специфических для заболевания инструментов, однако делать это можно только в комбинации с другими доменами МКФ ВОЗ. **КР**

11.8 | Результаты, сообщаемые пациентами

- Результаты, сообщаемые пациентами (РСП), представляют собой отчёт о состоянии здоровья пациента, исходящий непосредственно от пациента, без интерпретации ответов пациента врачом или кем-либо ещё.⁷⁰
- Они объединяют в себе как одномерные, так и многомерные способы оценки симптомов, HRQoL, состояние здоровья, приверженность лечению, удовлетворённость лечением и другие параметры.⁷¹

ТАБЛИЦА 11 - 8 Опросник состояния здоровья «Краткая форма из 36 пунктов» (SF-36)⁶⁹

	Пункты (кол-во)
SF- 36 всего	36
SF- 36 доменов	
Физическое функционирование	10
Ограничения ролевого функционирования из-за проблем с физическим здоровьем	4
Ограничения ролевого функционирования из-за личных или эмоциональных проблем	3
Энергия/усталость	4
Эмоциональное благополучие	5
Социальное функционирование	2
Боль	2
Общее состояние здоровья	5

- РСП включают в себя стандартные инструменты, такие, как EQ-5D-5L, «Краткий опросник по оценке боли (BPI)» вер. 2 (BPI), «Международный опросник физической активности (IPAQ)», опросник состояния здоровья «Краткая форма из 36 пунктов» вер.2 (SF-36v2), («Информационная система измерений, основанная на сообщаемых пациентами результатах (PROMIS)»,^{71,72} а также специфические для заболевания инструменты, такие как HAL,⁷³ способы измерения HRQoL наподобие CHO-KLAT,⁶⁶ НАЕМО-QoL-A⁵ и опросники по бремени заболевания, например, PROBE.⁶
- Данные, полученные с помощью инструмента РСП, могут предоставлять доказательства эффективности терапии с точки зрения пациента, однако выбор инструмента должен соответствовать дизайну исследования или клинической необходимости оценки конкретного результата, а не просто основываться на психометрических свойствах инструмента.⁷⁴

11.9 Базовый набор средств измерения для использования в клинической практике либо исследованиях

- В области здравоохранения наблюдается возрастающая тенденция к переходу от стремления оказать больший объём услуг к заботе о ценности, созданной для пациентов. В данном контексте ценность определяется как достигнутые результаты лечения относительно затрат.⁷⁵
- Несмотря на то, что здесь были разобраны многие варианты оценки результатов, на практике центры лечения гемофилии и врачи могут выбирать инструменты, наиболее подходящие для пациентов. Инструменты для оценки результатов можно разделить на обязательные, рекомендованные и опциональные.¹
- Для реализации потенциала системы здравоохранения, ориентированной на создаваемую ценность, необходимо содействовать применению стандартизованных инструментов оценки результатов.
- Это означает введение измерений с минимально достаточного комплекса результатов по каждому серьёзному заболеванию, с чётко определёнными методами для их сбора, впоследствии такие методы должны будут применяться повсеместно.
- «Всемирный регистр коагулопатий ВФГ» предоставляет центрам лечения гемофилии платформу для сбора унифицированных и стандартизованных данных о пациентах и результатах лечения по всему миру, что, в свою очередь, позволит направлять клиническую практику (<http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>).^{8,9}
- Определение стандартизованного базового набора измеряемых результатов применительно к специфике клинических условий, в рамках которых гемофилию лечат в разных странах мира – это ключ к совершенствованию клинической помощи лицам с гемофилией и проведению дальнейших исследований возможностей лечения.¹ Подборку инструментов для оценки результатов можно найти на веб-странице «Сборник инструментов оценки» ВФГ (<http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>).¹⁰

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. <https://probestudy.org/>. Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.

19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
22. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
28. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
29. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf. Accessed January 15, 2020.
43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
46. McLaughlin P, Morris R, Chowdary P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
49. Wharfé G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
57. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.

58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. vanden Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. [https://www.rand.org/health-care/surveys_](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html)
[tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html). Accessed November 7, 2019.
70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 9, 2020.
71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Accessed May 20, 2020.
72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-832.
74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1603-1612.
76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

12 Методология

Sandra Zelman Lewis¹ (Сандра Зельман Льюис) | Donna Coffin² (Донна Коффин) | Lucy T. Henry³ (Люси Т. Генри) | Sonia O'Hara⁴ (Соня О'Хара) | Thomas J. Schofield⁵ (Томас Дж. Шофилд) | Maura Sostack⁶ (Маура Состак) | Debbie Hum² (Дебби Хам) | Melanie Golob⁷ (Мелани Голоб) | Fiona Robinson² (Фиона Робинсон) | Mark Brooker⁸ (Марк Брукер) | Vincent Dumez⁹ (Винсент Дюмес) | Glenn F. Pierce² (Гленн Ф. Пиэрс) | Alok Srivastava¹⁰ (Алок Шривастава)

¹ EBQ Consulting, LLC, Нортбрук, штат Иллинойс, США

² Всемирная федерация гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

³ Оттава, Онтарио, Канада

⁴ HCD Economics, Честер, Великобритания

⁵ EBQ Consulting, LLC, Санта-Моника, штат Калифорния, США

⁶ EBQ Consulting, LLC, Филадельфия, штат Пенсильвания, США

⁷ EBQ Consulting, LLC, Олимпия, штат Вашингтон, США

⁸ бывш. сотрудник Всемирной федерации гемофилии, Монреаль, Квебек, Канада

⁹ Центр компетенций по сотрудничеству с пациентами и общественностью, Монреальский университет, Монреаль, Квебек, Канада

¹⁰ Кафедра гематологии, Христианский медицинский колледж, Веллуру, Индия

12.1 | Общие сведения

Первое издание «Руководства по лечению гемофилии» было составлено Всемирной федерацией гемофилии (ВФГ) в 2005 г.¹ Второе обновленное издание появилось в 2012 г.² С тех пор по всему миру было напечатано или распространено в электронном виде более одного миллиона экземпляров (включая скачанные с вебсайтов журнала «Гемофилия» и ВФГ, предоставленные ВФГ бумажные экземпляры, а также переводы, сделанные ВФГ и национальными членскими организациями). В работе над третьим изданием ВФГ решила применить иной метод составления руководства, внедрив два подхода: «на основе научных доказательств» и «ДУОК: достоверные утверждения, основанные на консенсусе» (англ. Trustworthy Consensus-Based Statement - TCBS)³. Это соответствует общепризнанным международным стандартам разработки практических клинических рекомендаций.^{4,5}

Разработка научно обоснованных рекомендаций для редких заболеваний (к которым относится гемофилия⁶) сталкивается с препятствиями из-за лакун в доказательной базе, которые обусловлены небольшими размерами выборок и нехваткой методологически строго выверенных данных, получаемых в рандомизированных контролируемых исследованиях. Широкий диапазон применяемых в мире методов и практик лечения также не способствует сфокусированности тематик среди научных исследований по гемофилии на современном этапе. Проведение количественных анализов данных по нескольким аспектам лечения пациентов (например, прямых мета-анализов или сетевых мета-анализов) в описанных обстоятельствах не представляется возможным.

Отсутствие данных, в достаточной степени сформированных для проведения количественного анализа и составления научно обоснованных рекомендаций, важно, чтобы врачи и прочие медицинские работники, лица с гемофилией и активисты получили профессиональные советы, которыми они

могут доверять.^{4,7} С помощью подхода ДУОК формируются объективные, научно подтвержденные и достоверные рекомендации, созданные в рамках прозрачного процесса, учитывающего как имеющиеся доказательства на основе систематического подхода со снижением предвзятости, так и клинические рекомендации экспертов.

В данной главе описывается методология разработки третьего издания «Руководства ВФГ по лечению гемофилии».

12.2 | Методология

В рамках процесса ДУОК рекомендации формируются на основе фактических данных с опорой на комплексный системный поиск научной литературы по заданной теме. При этом источники сначала анализируются на соответствие заранее установленным критериям включения/исключения, после чего выполняется извлечение данных в виде имеющихся релевантных научных доказательств. Для сбора мнений и достижения консенсуса широко применяется и хорошо себя зарекомендовал дельфийский метод.⁸ У данной методики существует несколько разновидностей,⁹⁻¹² однако применение именно модифицированного дельфийского подхода в составлении рекомендаций «Руководства» позволяет учитывать как фактологическую базу, так и мнение экспертов, при этом сдерживая проявления необъективности, связанной с динамикой группового взаимодействия. ВФГ приняла подход ДУОК, который уже применяется в нескольких профессиональных медицинских общественных организациях,^{13,14} поскольку он обеспечивает тщательность и прозрачность процесса разработки «Руководства», создаваемого из научно обоснованных и принятых на основе консенсуса рекомендаций группы экспертов.⁷ По аналогии с руководствами, полностью основанными на доказательных данных, принятый подход ДУОК включает строгий анализ как методов, так и содержания, который проводится внутренними

и внешними сторонами из числа всех заинтересованных групп. Подход строится на пяти важных принципах:

- уверенность в составе экспертной коллегии и в выполняемом скрининге литературы;
- системный и комплексный поиск доказательств;
- официально организованное достижение консенсуса;
- сквозная прозрачность данных и методов;
- строгий процесс анализа/рецензирования.

Состав коллегий: структура и анализ

Ответственным за общее содержание «Руководства ВФГ» был назначен Алок Шривастава (AS), а его заместителем - Гленн Ф. Пиэрс (GP). Они оба являются опытными специалистами в области гемофилии. В качестве консультанта по методологии пригласили Сандру Зельман Льюис (SZL), имеющую обширный опыт в разработке руководств и компетентную в применении подхода ДУОК. С целью объективного надзора за ходом работ ВФГ учредила рабочую группу по процессу создания «Руководства» (РГПРСР, англ. - Guidelines Process Task Force (GPTF)). В группу РГПРСР вошли члены Комитета ВФГ по образованию, в том числе пациенты и гематолог, не участвующие в разработке самого «Руководства».

Ответственный за содержание (в прошлом – вице-президент ВФГ по медицинским вопросам) сначала направил личные приглашения экспертам для формирования репрезентативной коллегии с просьбой подтвердить свое соответствие изложенным ниже критериям. Важная задача, которая не всегда выполняется организациями при составлении рекомендаций и проведении исследований,¹⁵ состояла в обеспечении того, чтобы у руководителей работ отсутствовали серьезные конфликты интересов, связанные с темой, и чтобы процент участников коллегии с аналогичными конфликтами был бы минимальным.

В настоящее третье издание «Руководства ВФГ» вошли существенно переработанные семь глав из издания 2012 г. и были добавлены несколько новых глав. Работа над отдельными главами была поручена коллегиям из 7-10 человек, куда входили руководитель главы, медицинские работники с клиническим опытом и пациенты/ухаживающие за ними лица (причем последняя категория составляла не менее 25% от общего числа участников коллегии по каждой главе). В общей сложности 50 человек были распределены по коллегиям и работали над содержательной частью «Руководства» (11 глав). Некоторые из участников трудились одновременно в нескольких коллегиях. ВФГ обратилась к своему международному волонтерскому сообществу и к широкой сети заинтересованных сторон для привлечения экспертов по различным медицинским дисциплинам (гематологов, хирургов-ортопедов и других специалистов по опорно-двигательному аппарату и лечебной физкультуре, реабилитологов, сотрудников лабораторий, медсестер, стоматологов и специалистов по психосоциальным вопросам). В коллегиях также было обеспечено широкое представительство лиц с гемофилией, в том числе и с осложнениями при гемофилии, например, с ингибиторами, поражениями опорно-двигательного аппарата и

различными сопутствующими заболеваниями; также включались родители детей с указанными заболеваниями. При отборе в коллегию учитывалось разнообразие состава участников по демографическим, географическим и социально-экономическим аспектам с целью обеспечить глобальную применимость формируемых рекомендаций.

Процесс работы коллегии и надзор за этим процессом

Ответственный за общее содержание и руководители по отдельным главам направляли работу коллегий над главами и обеспечивали компетентную оценку содержания. В функции руководителей глав (с помощью других медицинских специалистов из их коллегий) также входило следующее: разработка для каждой главы комплексного плана из важных подтем, советы медицинским библиотекарям о соответствующих условиях поисковых запросов, составление проекта предварительных рекомендаций и создание рукописи «Руководства» с цитированием важных исследований. Обязанностью руководителя главы также являлось обеспечение сбора и учета мнений участников коллегии из числа пациентов/ухаживающих лиц. Несмотря на то, что подавляющее большинство рекомендаций относится не столько к лечению пациентов, сколько к оказанию медицинской помощи и ведению пациентов, тем не менее ответственные за общее содержание и за отдельные главы следили за тем, чтобы конкретные препараты или их торговые наименования не упоминались. Исключением стала глава «Лабораторная диагностика и контроль», где терапевтические препараты могут быть незнакомы сообществу под своими международными непатентованными наименованиями (МНН). По этой причине все препараты включены под своими торговыми наименованиями во избежание возможной непреднамеренной медицинской ошибки. Что касается диагностических реактивов, то под торговыми наименованиями в каждой категории реагентов упоминались именно те, по которым имелись опубликованные доказательства валидации анализов.

Все участники коллегий были задействованы во всех этапах формирования проблематики, организации доказательной базы, достижения консенсуса по рекомендациям, составления предварительного документа на правах рукописи и его рецензирования. Совещания, коммуникация и тренинги осуществлялись посредством видеоконференций, электронной почты и электронных опросов. Записи состоявшихся звонков и учебных занятий, а также сделанные к ним слайды впоследствии предоставлялись всем участникам. Всем членам коллегий была дана возможность рассмотреть все главы «Руководства» до утверждения его окончательной версии и передачи на внешнее рецензирование.

Во время тренингов подчеркивался равный статус всех участников коллегиальной работы (медицинских работников и пациентов/ухаживающих лиц), важность знаний и опыта каждого человека и обязательное требование ко всем участникам работать вместе для выявления и валидации всех точек зрения. Под руководством РГПРСР был нанят

координатор партнерской работы с пациентами, чтобы осветить ценность данного подхода и обучить практическим аспектам его применения в разработке «Руководства», а также помочь с реализацией этой философии. Вышеупомянутый координатор партнерской работы с пациентами оказывал поддержку участникам из числа пациентов/ухаживающих лиц на протяжении всего процесса составления «Руководства», организуя ежемесячные звонки и оказывая необходимую методическую и нефинансовую помощь.

Финансирование

Работа по составлению «Руководства» велась исключительно на средства ВФГ.

12.3 | Формирование доказательной базы

Для работы над обновлением доказательной базы была сформирована команда из квалифицированных опытных медицинских библиотекарей, методологов и специалистов по скринингу информации и извлечению данных. Отдельные систематические обзоры опубликованной литературы были выполнены для 10 из 11 содержательных глав. Для одной главы – «Принципы оказания медицинской помощи» – такой обзор литературы был признан нерелевантным, так как в этом разделе описываются идеальные цели и устремления с учетом текущего понимания гемофилии и существующих достижений науки и техники. Дополнительные сценарии поисков были прицельно разработаны по таким темам, как стоматологические процедуры; плановые и экстренные хирургические и инвазивные вмешательства; генетическая оценка (на наших глазах происходит становление данной дисциплины). Таким образом, общее число проведенных обзоров составило 11. Подробное описание использованных стратегий поиска, предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA), а также извлеченные доказательства представлены в онлайн-версии «Руководства» в разделе «Вспомогательные материалы».

Критерии включения исследований

Популяция, вмешательства, сравнения и исходы

Для всех глав при отборе удерживались исследования, включавшие пациентов с гемофилией А или В. Для каждой главы устанавливались дополнительные популяционные критерии. По полу и возрасту исключений не устанавливались. Ни в одной из областей содержания пригодность включенных исследований не ограничивалась такими аспектами, как вмешательства, сравнения или исходы/результаты.

Стратегии поиска информации и ее источники

Все стратегии поиска были разработаны одним из медицинских библиотекарей в сотрудничестве с экспертами по содержанию, работавшими над каждой главой, и с участием ответственного за все содержание. Поиск проводился лишь среди англоязычных исследований и только по исследованиям с участием людей.

Не вводилось никаких исключений по географическому местоположению или по типу медицинского учреждения. Поиск велся по следующим источникам: PubMed, Кокрейновская база данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)), Кокрейновский центральный регистр контролируемых клинических исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) и EMBASE. Поиск охватывал период времени с 1 января 2000 г. до даты проведения поиска (с мая по ноябрь 2019 г.). С полным списком использованных стратегий поиска можно ознакомиться в онлайн-версии в разделе «Вспомогательные материалы».

Поисковый робот не применялся и не проводился поиск по библиографическим спискам выявленных систематических обзоров. Одно исключение было сделано для нового обзора по «Оценке результатов», где был выполнен автоматический сбор данных поисковым роботом по библиографическому списку к принципиально важной публикации, снискавшей всеобщее признание. Руководителям глав и участникам коллегий предлагалось указывать на любые непосредственно относящиеся к теме публикации, которые не были выявлены в рамках официально организованного поиска, на предмет их анализа и возможного включения.

Параметры и дизайн исследования

По причине обширности выявленной библиографии для включения исследований были введены связанные с этим ограничения (например, по году публикации или по дизайну исследования) без знакомства с выявленной литературой. Большая часть исследований, выбранных для извлечения данных, ограничивалась датой публикации, т.е. они должны были быть опубликованы после 1 января 2010 г. (раньше даты ограничения поиска, установленной для предыдущего издания «Руководства»). Исключение было сделано для новой главы «Оценка результатов», где дата включения была отодвинута в прошлое до 1 января 2005 г. На релевантные по тематике дополнительные публикации и качественные обзоры давалась библиографическая ссылка, но данные из них не извлекались. Отбирались исследования следующего дизайна: рандомизированные контролируемые исследования, квазирандомизированные контролируемые исследования и проспективные сравнительные исследования. В определенных случаях ретроспективные исследования включались по просьбе руководителей работ над отдельными главами. Некоторые из включенных исследований при последующем извлечении данных были классифицированы как ретроспективные. Их оставили в таблицах доказательств с пометкой «ретроспективные» в колонке с информацией о дизайне исследования. Кросс-секционные исследования включались в доказательную базу по главе «Лабораторная диагностика и контроль». Систематические обзоры включались исключительно в справочных целях.

Отбор исследований

Для каждой из 11 стратегий поиска был разработан свой порядок скрининга информации. Основанием служили критерии, уже заранее сформированные в ходе телефонных

обсуждений разрабатываемых поисковых запросов по главе и в сотрудничестве с руководителями глав. Выявленные источники проходили фильтрацию на приемлемость для конкретной главы с помощью программы управления библиографической информацией Distiller SR®.

Команда из семи подготовленных рецензентов проводила скрининг по заголовкам и тезисам. Перед скринингом информации для каждой главы проводилось пилотное тестирование, когда все рецензенты отфильтровывали одни и те же 50 источников. Затем проводилось обсуждение, и для внесения ясности корректировались формы скрининга. Оставшаяся часть заголовков и тезисов проходила скрининг однократным обзором для всех глав. Двойной скрининг не выполнялся. Для 8 из 11 глав был проведен второй раунд скрининга по заголовкам и тезисам среди исследований, потенциально признанных подходящими, что было обусловлено двумя причинами. Во-первых, по мере того, как группа скрининга лучше знакомилась с литературой, выявленной поисковыми запросами, а также благодаря обсуждениям с руководителями глав и ответственными за содержание, в последующих циклах обзора применялись дополнительные критерии скрининга. С целью избежать предвзятости в результатах, решения по скринингу принимались, когда участники коллегии не знали, какая литература была выявлена. Во-вторых, вторичный скрининг по заголовкам и тезисам помог группе эффективно убрать несоответствующие источники, экономя время и финансы. Пригодность источников, которые не были отсеяны в ходе скрининга по заголовкам и тезисам, проверялась на основе скрининга полного текста.

За дополнительной информацией по работе с источниками в блок-схемах PRISMA («Предпочтительные компоненты для подготовки систематических обзоров и мета-анализов») просим обращаться к онлайн разделу «Вспомогательные материалы».

Извлечение данных и разработка таблиц доказательств

По каждой главе были созданы таблицы доказательств. Релевантные исходы/результаты определялись с привлечением руководителей работы над главами.

Главный методолог Томас Шофилд (TS) обеспечивал общий надзор за составлением и организацией таблиц доказательств. Команда из 15 методологов и аналитиков извлекала релевантные данные из всех включенных исследований. Двойного извлечения данных не проводилось. Таблицы доказательств и лежащие в их основе научные статьи по каждой главе были представлены всем участникам, работающим в коллегии, и использовались руководителями глав и медработниками для информированного составления рекомендаций. С таблицами доказательств можно ознакомиться в онлайн-разделе «Вспомогательная информация».

Риск предвзятости на уровне индивидуальных исследований

Формально организованные количественные анализы не проводились; критическая оценка качества на уровне отдельно взятого исследования не выполнялась. Следует, однако,

отметить, что гемофилия классифицируется⁶ как редкое заболевание, и это неизбежно задает системные ограничения по первичным научным исследованиям. По этой причине большинство оценок дали бы низкие или очень низкие уровни достоверности доказательств. Помимо ограничений, поставленных для дизайна исследования в отношении поиска и скрининга литературы, других дополнительных исключений, основанных на методологическом качестве научных исследований, не вводилось.

Было решено не ранжировать рекомендации, так как – учитывая сложности проведения клинических исследований и сбора данных при редких заболеваниях – подавляющее большинство научных экспериментальных доказательств в этой области окажется недостаточным для выполнения мета-анализов. В основе ранжирования лежат два компонента: качество доказательств и соотношение пользы и вреда и/или риска. В этом смысле первый компонент оценивает качество доказательств у конкретных рекомендаций по каждому результату/исходу. Там, где доказательства низкого уровня достоверности делятся между несколькими результатами, с остающимися данными практически невозможно выполнить количественный анализ. Попытки ранжирования подобных рекомендаций могут ввести в заблуждение целевую аудиторию медицинских работников.¹⁶ Второй из упомянутых компонентов становится неочевидным при отсутствии качественной оценки. По этой причине рекомендациям не присваивался уровень убедительности. Таким образом, для обеспечения прозрачности рекомендации в «Руководстве ВФГ» не ранжировались, но четко обозначались как «консенсусные» (КР) при наличии консенсуса.

12.4 | Официально организованное достижение консенсуса в рамках дельфийских методик

Априорные правила и процессы

После того, как назначенные медицинские специалисты составили проект рекомендаций, по каждому набору рекомендаций был проведен процесс формирования консенсуса на основе модифицированного дельфийского подхода.

РГПСР изначально приняла несколько априорных решений, задав направление модифицированному дельфийскому процессу, а именно:

- для достижения консенсуса допускалось проводить до 3-х раундов дельфийского опроса;
- минимальная доля ответивших в каждом раунде опроса устанавливалась на уровне 75% от квалифицированных для участия в голосовании членов коллегии;
- порог достижения консенсуса равнялся 80% респондентов, выразивших свою поддержку или твердую поддержку;
- утверждения, по которым консенсус был достигнут в ходе первого или второго раундов, не направлялись на последующие раунды;
- особое мнение меньшинства не регистрировалось.

Проекты рекомендаций, по которым после трех раундов консенсус так и не был достигнут, не вошли в окончательный вариант «Руководства» в виде рекомендаций. Однако поднятые ими темы могут быть упомянуты в тексте соответствующих глав. Зачастую при этом содержится призыв к проведению дополнительных исследований в этой области для решения выявленных спорных моментов.

Дельфийские опросы

Модифицированные дельфийские опросы проводились с помощью сервиса SurveyMonkey, в котором ответы оставались анонимными для всех участников кроме независимого администратора - Мелани Голоб (MG), которая создала данный процесс и им управляла. Все участники коллегии прошли два тренинга по применению подхода ДУОК, получили письменные памятки о дельфийском процессе и его правилах, а также опирались на инструкции на первой странице всех проводимых опросов.

Первоначальные рекомендации были написаны медицинскими работниками, назначенными руководителями работ по каждой главе. В основу рекомендаций были положены таблицы доказательств и публикации, а также опыт и профессиональная компетенция участников, которых при этом обучили написанию рекомендаций. Консультант и редакторы предоставляли консультирование и осуществляли правку рекомендаций, делая их более конкретными и практико-ориентированными.

До начала применения модифицированного дельфийского процесса все участники коллегии, работающие над главой (включая пациентов/ухаживающих лиц), в ходе телеконференции провели групповое обсуждение имеющихся научных доказательств и получили инструкции касательно дельфийского процесса. Во избежание обусловленной групповым взаимодействием предвзятости – реальной или даже кажущейся – участником не было позволено обсуждать проекты рекомендаций. Члены коллегии могли предлагать темы для дополнительных рекомендаций, которых не оказалось в списке. При заявлении новых тем медработники, отвечающие за подготовку данного раздела в главе, получали задание составить проект новых рекомендаций касательно выявленных лакун.

В опросных раундах участников просили давать ответы по всем рекомендациям без пропусков. При этом медработникам советовали указывать уровень своего согласия или несогласия в зависимости от представленных доказательств и исходя из собственного опыта лечения пациентов с гемофилией. Пациентов/ухаживающих лиц также просили сделать аналогичные заключения, основываясь на собранных научных доказательствах и исходя из своего опыта в системе здравоохранения в качестве пациентов с гемофилией или ухаживающих членов семьи. При составлении рекомендаций оказалось полезным привлечение опыта пациентов/ухаживающих лиц в составе коллегии. Тем не менее некоторые из них выражали свои сомнения, получив предложение проголосовать по рекомендациям, где у них отсутствовали компетенции или опыт. По этой причине, если рекомендации затрагивали незнакомые для пациентов/ухаживающих лиц области,

такие участники коллегии могли выйти из числа голосующих, проголосовав «нейтрально» и добавив фразу «нет опыта в данной области» в графе комментариев. Это означало, что их нейтральный голос не будет добавлен к знаменателю при общем подсчете голосов. В общей сложности по всем главам из 344 рекомендаций, по которым был достигнут консенсус, в 53 рекомендациях (15%) по меньшей мере один участник коллегии из числа пациентов/ухаживающих лиц воспользовался вышеописанной возможностью. Такой выбор делался выборочно отдельными участниками из числа пациентов/ухаживающих лиц по конкретным рекомендациям и не повлиял на голосование других участников.

Текст рекомендаций, по которым не удалось достигнуть консенсуса во время первого или второго раунда, редактировался руководителем главы на основании полученных от респондентов комментариев. Переработанные рекомендации направлялись на следующий раунд голосования. Темы рекомендаций, по которым к концу третьего раунда не удалось прийти к консенсусу, могли заноситься в рукопись «Руководства» с призывом к проведению в дальнейшем исследований в соответствующей области. В итоге после завершения дельфийских раундов консенсус не был достигнут по 13 (<4%) рекомендациям. Агентствам, финансирующим исследования, в первую очередь следует обратить внимание на эти области, чтобы закрыть существующие пробелы в научном понимании.

Листы с подсчетом голосов и указанием процента консенсуса по каждой из рекомендаций предоставляются по запросу (research@wfh.org).

Отклонения от процесса

В небольшом количестве случаев произошли отклонения от описанного выше процесса, когда потребовалось провести дополнительные опросы после третьего раунда. Одна рекомендация раздела о кровоизлияниях в мышцы в главе «Лечение кровотечений различной локализации» была еще раз направлена на голосование после предъявления новых доказательств (хотя и низкого уровня достоверности), вызвавших сомнения во временных периодах, указанных в рекомендации. В связи с непреднамеренным групповым обсуждением данной рекомендации именно этот раздел со всеми тремя рекомендациями был в итоге перенесен в главу «Поражения опорно-двигательного аппарата», над которой работала другая коллегия экспертов. Это было сделано с целью избежать появления предвзятости из-за группового взаимодействия. Новая коллегия была ознакомлена с полным набором доказательств, получила публикации по теме и извлеченные данные и проголосовала по обновленной рекомендации. Во время анализа на предмет отсутствия противоречий и пробелов еще три рекомендации (одна из главы «Лечение отдельных кровотечений» и две из главы «Ингибиторы к фактору свертывания») потребовали дополнительного пересмотра или добавления примечаний. Одна рекомендация была непредумышленно исключена из первоначальных опросов по главе «Профилактика при гемофилии». Всё вышеупомянутое было исправлено проведением дополнительных раундов опросов.

12.5 | Окончательное оформление рекомендаций и подготовка рукописи

По завершении последнего раунда модифицированных дельфийских опросов руководители глав окончательно оформили рукописи вверенных им глав. Все рекомендации, по которым был достигнут консенсус, были включены в соответствующие разделы рукописи, выделены жирным шрифтом и правильно пронумерованы. Все примечания неотделимы от самих рекомендаций и по этой причине включены как их неотъемлемая часть. *ВФГ обращает внимание на то, что при загрузке рекомендаций на цифровые платформы, при включении их в отдельные списки или при ином их извлечении из полного текста опубликованного «Руководства», примечания всегда должны составлять единый блок с рекомендациями.*

В «Руководстве» применена внутренняя система ориентирования по главам, разделам, рекомендациям и вспомогательным материалам. В формате нумерации первая цифра означает номер главы, за которым следует номер раздела. Рекомендации нумеруются по порядку появления в соответствующем разделе той или иной главы. Это поможет читателю идентифицировать справочную информацию, на основе которой были сформированы рекомендации. Например, рекомендация под номером 4.2.3 означает третью рекомендацию во 2-м разделе 4-й главы.

Рецензирование и окончательное завершение

Рукопись каждой главы была подвергнута тщательному рецензированию. Чистовую рукопись рецензировали руководители глав и участники коллегий; ответственный за всё содержание и его заместитель; группа РГПСР; ключевые фигуры в команде высшего руководства ВФГ. Затем последовал анализ со стороны внешней команды очень опытных медработников, обладающих компетенцией в оказании помощи людям с гемофилией, а также хорошо осведомленных экспертов в сообществе лиц с гемофилией из разных стран мира, что обеспечило глобальный взгляд на данные рекомендации. В заключение уже весь комплекс рекомендаций был направлен нескольким организациям для рассмотрения и возможного заявления о поддержке. Руководители глав рассматривали полученные на каждом этапе рецензирования комментарии и при необходимости вносили корректуру. Редактирование или изменения в рекомендациях или в примечаниях были запрещены. Окончательное независимое рецензирование со стороны коллег также организовал журнал «Гемофилия» (*the Haemophilia journal*); полученные при этом обширные комментарии были рассмотрены.

12.6 | Методологические ограничения

При разработке рекомендаций методологические процессы зачастую приходится прагматически корректировать для решения сложностей в отношении имеющихся научных доказательств, организационных вопросов и прочих ограничений.

Аналогично вышесказанному при разработке настоящих рекомендаций понадобились компромиссы, чтобы составить наилучшее в текущих обстоятельствах руководство для клинической работы в области, имеющей ограничения по доказательной базе.

Экспертные коллегии формировались по приглашениям без объявленного анализа конфликта интересов (хотя данная публикация сопровождается раскрытием актуальной информации о деятельности). Всех членов коллегии пригласили к участию в разработке объема поисков по вверенной главе. Такой подход был принят в качестве замены априорно установленным вопросам PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – «Популяция, вмешательство, сравнение, исход»). Стратегии поиска были затем разработаны очень опытными медицинскими библиотекарями на основе дискуссий, проведенных по объему предметной области, и по ранним черновым вариантам, хотя они и не проходили экспертную оценку коллегами. Последнее руководство было опубликовано в 2012 г. По этой причине для глав из предыдущего издания, подлежащих пересмотру, временные рамки поиска были ограничены 2010–2019 гг. Однако в связи с тем, что в упомянутое издание не содержит официально организованный системный обзор, возможно в дальнейшем начало поиска придется отнести еще глубже в прошлое.

Исключались исследования, которые по критериям отбора попадали в категорию «ретроспективных» (за исключением описанных выше случаев). При создании более комплексной и надежной базы доказательств по редкому заболеванию (особенно в отношении более субъективных тем) подобные обзоры были бы включены.

Исключались исследования, которые по критериям отбора попадали в категорию «ретроспективных» (за исключением описанных выше случаев). При создании более комплексной и надежной базы доказательств по редкому заболеванию (особенно в отношении более субъективных тем) подобные обзоры были бы включены.

В связи с большим количеством источников, выявленных в рамках поиска для главы «Профилактика при гемофилии», библиографию ограничили включением исследований с минимальным объемом выборки, равным 40 участникам. Конечно, размер выборки не является показателем качества, однако не было других вариантов для ограничения количества исследований, чтобы уложиться в отведенный лимит времени.

И однократный скрининг (вместо двойного скрининга с экспертным заключением), и однократное извлечение данных (вместо двойного извлечения данных с экспертным заключением) стали необходимыми компромиссами.

Критическая оценка качества доказательств или оценка выполнимости количественных анализов не проводилась. От этого отказались сразу, зная о предыдущих попытках проведения систематических обзоров по данному редкому заболеванию.

Существенная поддержка была оказана для снижения нагрузки на добровольных участников коллегии при поисках библиографических источников, скрининге, извлечении данных и составлении черновых вариантов рукописи. Как и у других руководств, состоящих из нескольких глав, манера письменного изложения отличается в разных главах, однако медицинские редакторы приложили усилия, чтобы сократить количество повторов и обеспечить стандартизацию. Это помогло создать необходимый единообразный формат в окончательном варианте настоящих рекомендаций, важных для всех пользователей.

12.7 | Планы по обновлению изданий в будущем

Нынешнее третье издание значительно усовершенствовало составленное ранее «Руководство ВФГ по лечению гемофилии», которое теперь соответствует текущим стандартам в разработке рекомендаций на основе подхода ДУОК.³ По мере проведения дополнительных исследований в области гемофилии, стандартизации методов и расширения научных знаний публикуемые данные должны становиться все более однородными и количественно измеримыми, что даст возможность ВФГ обновлять свои рекомендации на более научно обоснованных доказательствах по многим разделам содержания. Это также усилит методологическую строгость и позволит научному прогрессу направлять будущие рекомендации, особенно в нижеследующих областях с растущим количеством исследований: методы диагностики, гемостатические средства, стратегии регулярной заместительной терапии и лечение ингибиторов, не говоря уже о радикальном лечении, направленном на исцеление. Дополнительные усилия будут приложены в рамках нескольких международных инициатив с целью предоставить рекомендации для цифровых платформ и хранилищ электронных данных, а также для расширения применения «Руководства» непосредственно в медучреждениях.

12.8 | Заключение

Несмотря на то, что настоящее третье издание «Руководства ВФГ по лечению гемофилии» главным образом предназначено для медицинских работников, знакомство с ним будет также полезно лицам с гемофилией, сотрудникам органов здравоохранения и активистам в разных странах мира. Данные рекомендации являются достоверными, надежными, научно обоснованными и компетентно составленными. Они предоставляют информацию и основания для действий медицинским работникам, пациентам и ухаживающим за ними лицам, повышая их осведомленность и уровень вовлеченности в совместное принятие решений в планах лечения и ведения гемофилии.

ВФГ, участники коллегий по составлению рекомендаций, сотрудники и консультанты при работе над «Руководством» не получали никакого внешнего финансирования.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf. Accessed January 8, 2020.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization. London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Deterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация содержится в разделе «Вспомогательная информация» в онлайн-версии «Руководства».

Как цитировать данную публикацию: Шривастава А., Сантагостино Е., Дугалл А. и другие. «Руководство ВФГ по лечению гемофилии», 3-е издание. Журнал «Гемофилия», 2020;26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

[Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>]

Выражение благодарности

ВКЛАД АВТОРОВ

Участники коллегии

Алок Шривастава (Alok Srivastava) выступил **ответственным за содержание** всего проекта по созданию «Руководства». Им был сделан существенный вклад в дизайн и основную идею, в организацию экспертной коллегии и в принятие методологических решений. Он также явился основным автором «Введения» и главы «Принципы оказания медицинской помощи».

Гленн Ф. Пиэрс (Glenn F. Pierce) выступил **заместителем ответственного за содержание** всего проекта по созданию «Руководства», а также вошел в состав трех коллегий и многократно тщательно рецензировал все главы в процессе работы. С его участием принимались решения по методологии. Госпожа Х. Марийке ван дер Берг (H. Marijke van den Berg), сначала назначенная **заместителем ответственного за содержание**, помогла с разработкой плана проекта и состава коллегий в дополнение к своему участию в коллегиях по трем главам.

Руководители глав выступили главными авторами закрепленных за ними глав; большинство из них также вошли в состав коллегий по другим главам. Все участники коллегий голосовали в рамках дельфийских опросов.

Мануэль Каркао (Manuel Carcao)
 Стив Китчен (Steve Kitchen)
 Адольфо Ллинас (Adolfo Llinás)
 Джонни Махлангу (Johnny Mahlangu)
 Стивен В. Пайп (Steven W. Pipe)
 Прадип М. Пуннус (Pradeep M. Poonnoose)
 Маргарет В. Рагни (Margaret V. Ragni)
 Елена Сантагостино (Elena Santagostino)
 Меган Сазерланд (Megan Sutherland)
 Алок Шривастава (Alok Srivastava)
 Джерзи Виндига (Jerzy Windyga)

Участники коллегий, являющиеся медицинскими работниками (за исключением руководителей глав), в основном рецензировали вверенную главу и предоставляли рекомендации во время ее итераций, однако некоторые также готовили подробные черновые варианты отдельных разделов в своей главе. Все участники коллегий голосовали в раундах дельфийских опросов и приглашались к рецензированию и составлению комментариев по всем главам.

Эрик Бернторп (Erik Berntorp)
 Грейг Блейми (Greig Blamey)
 Карлос Д. Де Брази (Carlos D. De Brasi)
 Пит де Клейн (Piet de Kleijn)
 Сильмара А. де Лима Монтальвайо (Silmara A. de Lima Montalvão)
 Джерард Долан (Gerard Dolan)
 Элисон Дугалл (Alison Dougall)

Кармен Эскуриола Эттингсхаузен (Carmen Escuriola Eттingshausen)
 Брайан М. Фельдман (Brian M. Feldman)
 Николас Дж. Годдард (Nicholas J. Goddard)
 Эмна Гуйдер (Emna Gouider)
 Кейт Кейр (Kate Khair)
 Барбара А. Конкл (Barbara A. Konkle)
 Рольф Ц. Р. Льюнг (Rolf C. R. Ljung)
 Рича Моэн (Richa Mohan)
 Маргарет К. Озело (Margareth C. Ozelo)
 Джанлуиджи Паста (Gianluigi Pasta)
 Шримати Шетти (Shrimati Shetty)
 Элисон Стрит (Alison Street)
 Клод Тайу Таньи (Claude Tayou Tagny)
 Пьер Тулон (Pierre Toulon)

Участники коллегий из числа лиц с гемофилией (ЛсГ) и родителей ЛсГ участвовали как рецензенты рукописей глав в «Руководстве», голосовали во всех соответствующих дельфийских раундах, а также приглашались к рецензированию и предоставлению комментариев по всем главам.

Абдельазиз Аль Шариф (Abdelaziz Khaled Al Sharif)
 Мануэль А. Баарслаг (Manuel A. Baarslag)
 Лиза Бэгли (Lisa Bagley)
 Франциско де Паула Карета (Francisco de Paula Careta)
 Ким Чу (Kim Chew)
 Гаэтан Дюпорт (Gaetan Duport)
 Мэтью Джексон (Mathieu Jackson)
 Радослав Казмарек (Radoslaw Kaczmarek)
 Аугустас Недзинскас (Augustas Nedzinskas)
 Энрике Давид Преза Эрнандес (Enrique David Preza Hernández)
 Брэдли Рейнер (Bradley Rayner)
 Р. Сатьянараянан (R. Sathyanarayanan)
 Эндрю Селваджи (Andrew Selvaggi)
 Экават Сувантарой (Ekawat Suwantaroj)

Прочие

Нижеперечисленные лица выступали в качестве консультантов или сотрудников и не голосовали в дельфийских раундах:

- Сандра Зельман Льюис (Sandra Zelman Lewis) составила первый черновой вариант главы «Методология» и консультировала по разработке «Руководства», по процессу ДУОК и по методам. С ее помощью выполнялось рецензирование глав и задавалось общее направление в разработке и по этапам публикации.

- Донна Коффин (Donna Coffin) обеспечивала общее руководство разработкой «Руководства» и отвечала за определенные разделы в главе «Методология».
- Люси Т. Генри (Lucy T. Henry) курировала библиотечную работу и внесла вклад в составление черновых вариантов разделов в главе «Методология».
- Соня О'Хара (Sonia O'Hara) выступила главным рецензентом, а также консультировала по стратегиям поиска, скрининга и рецензирования; она также внесла вклад в главу «Методология».
- Томас Дж. Шофилд (Thomas J. Schofield) являлся главным методологом по извлечению данных, консультировал по ряду библиотечных работ и внес вклад в главу «Методология».
- Маура Состак (Maura Sostack) была главным библиотекарем, разрабатывала и проводила все необходимые поиски; она внесла вклад в главу «Методология».
- Дебби Хам (Debbie Hum) была главным медицинским редактором и соавтором главы «Принципы оказания медицинской помощи», возглавила рецензирование, редактирование, форматирование и включение библиографии - операции, выполняемые редакционным советом применительно ко всем рукописям; также внесла вклад в главу «Методология».
- Мелани М. Голоб (Melanie M. Golob) выступила менеджером проекта, контролировала и организовывала все аспекты данного проекта, в том числе действовала в качестве независимого администратора дельфийского процесса. Она также помогала с рецензированием главы «Методология» и других глав.
- Фиона Робинсон (Fiona Robinson) была первым менеджером данного процесса, координировала действия коллегии, процессы и работу над главой; она внесла вклад в выбор методов и в главу «Методология».
- Марк Брукер (Mark Brooker) помогал с составом коллегии и с ее управлением, а также с выбором методов и с разработкой глав.
- Винсент Дюмес (Vincent Dumez) являлся председателем Рабочей группы по процессу создания «Руководства», руководил всей деятельностью данной рабочей группы, принятием решений и рецензированием содержания.

Все авторы и соавторы участвовали в окончательном утверждении поданной на рассмотрение версии.

ПРОЕКТНАЯ ГРУППА «РУКОВОДСТВА»

Авторы выражают благодарность сотрудникам ВФГ и команде профессионалов под руководством Донны Коффин (Donna Coffin), являющейся директором ВФГ по вопросам исследований и общественной политике, за их участие в разработке и окончательном оформлении данного «Руководства».

Директор проекта

Донна Коффин (Donna Coffin)

Консультант по методологии

Сандра Зельман Льюис (Sandra Zelman Lewis)

Менеджер проекта

Мелани М. Голоб (Melanie M. Golob)

Менеджер по библиографии

Люси Т. Генри (Lucy T. Henry)

Координатор партнерской работы с пациентами

Мэтью Джексон (Mathieu Jackson)

Медицинские библиотекари

Маура Состак (Maura Sostack)

Хайди Тиболло (Heidi Tibollo)

Александра Флорек (Aleksandra Florek)

Специалисты по скринингу литературы

Соня О'Хара (Sonia O'Hara)

Ребекка Бунгей (Rebecca Bungay)

Шантель Гарритти (Chantelle Garritty)

Бьянка Лаллитто (Bianca Lallitto)

Денис Мендоза (Denisse Mendoza)

Эллья Тутунчан (Ellia Tootoonchian)

Софи Юн (Sophie Yoon)

Методологи и аналитики данных

Томас Дж. Шофилд (Thomas J. Schofield)

Олувашеун Акинъед (Oluwaseun Akinyede)

Сулейка Апонте (Zuleika Aponte)

Саранья Чандуру (Saranya Chandurdu)

Роден Эль-Хачейк (Rodin El-Hachache)

Майкл Френд (Michael Friend)

Брендон Керр (Brandon Kerr)

Шарат Кришна (Sharath Krishna)

Джейн Лэм (Jane Lam)

Денис Мендоза (Denisse Mendoza)

Эрин Мюррей (Erin Murray)

Шина Пател (Sheena Patel)

Эми Шим (Amy Shim)

Амбриш Сингх (Ambrish Singh)

Трейси Слэнгер (Tracy Slanger)

Софи Юн (Sophie Yoon)

Медицинские редакторы

Дебби Хам (Debbie Hum)

Эллен Клашка Эспье (Ellen Klaschka Espiau)

Георгия Майкл (Georghia Michael)

Дэвид Пейдж (David Page)

РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ПРОЦЕССУ СОЗДАНИЯ «РУКОВОДСТВА»

Винсент Дюмес (Vincent Dumez), председатель
Магди Эль Экьяби (Magdy El Ekiaby)
Кейт Майер (Kate Meier)

Гленн Ф. Пиэрс (Glenn F. Pierce)
Тома Саннье (Thomas Sannié)
Деон Йорк (Deon York)

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Рецензенты из состава исполнительного руководства ВФГ

Ален Бауманн (Alain Baumann)
Гленн Ф. Пиэрс (Glenn F. Pierce)
Алок Шривастава (Alok Srivastava)
Ален Вейл (Alain Weill)

Внешние рецензенты

Виктор С. Бланшетт (Victor S. Blanchette) (рецензировал весь документ)
Ян Астермарк (Jan Astermark)

Мигель А. Эскобар (Miguel A. Escobar)
Джили Кенет (Gili Kenet)
Майкл Макрис (Michael Makris)
Пьер М. Маннуччи (Pier M. Mannucci)
Ингрид Пабинджер-Фашинг (Ingrid Pabinger-Fasching)
Кателин Пиэрлинк (Kathelijne Peerlinck)
Раджив К. Прути (Rajiv K. Pruthi)
Дорис В. Квон (Doris V. Quon)
Леонард А. Валентино (Leonard A. Valentino)
Кристофер Е. Волш (Christopher E. Walsh)

РАСКРЫТИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОНФЛИКТОВ ИНТЕРЕСОВ

- Алок Шривастава (Alok Srivastava – AS) получал поддержку в проведении исследований от следующих компаний: Sanofi, Roche-Genentech, Novo Nordisk и Bayer Healthcare; также входил в состав консультативного совета/комиссии по рассмотрению грантов в компаниях Takeda, Novo Nordisk, Roche-Genentech, Pfizer и Bayer Healthcare.
- Елена Сантагостино (Elena Santagostino – ES) входила в состав лекторов и/или в консультативный совет со спонсорской поддержкой от компаний Shire/Takeda, Bayer, Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Bioverativ, Sobi, Octapharma, Kedrion, Spark, uniQure и Roche.
- Элисон Дугалл (Alison Dougall) заявила об отсутствии конфликта интересов.
- Стив Китчен (Steve Kitchen – SK) в последние 2 года получал гонорары в качестве консультанта/докладчика от компаний Sobi, Novo Nordisk, Werfen, Roche, Bayer и Pfizer.
- Меган Сазерланд (Megan Sutherland) заявила об отсутствии конфликта интересов.
- Стивен В. Пайп (Steven W. Pipe) получал гонорары за консультационные услуги от компаний Arcintex, Bayer, BioMarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, HEMA Biologics, Freeline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche/Genentech, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics и uniQure.
- Мануэль Каркао (Manuel Carcao – MC) заявил о получении поддержки в исследованиях от компаний Bayer, Bioverativ/Sanofi, CSL-Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer и Shire/Takeda. Он также получал гонорары за доклады/участие в консультативных советах от компаний Bayer/Sanofi, Biotest, CSL-Behring, Grifols, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche и Shire/Takeda.
- Маргарет В. Рагни (Margaret V. Ragni – MR) получала поддержку в исследованиях от компаний Alnylam, BioMarin, Bioverativ, Sangamo и Spark; входила в состав консультативных советов компаний Alnylam, BioMarin, Bioverativ и Spark.
- Джонни Махлангу (Johnny Mahlangu – JM) заявил о получении исследовательских грантов от BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche и uniQure; участие в консультативных советах в BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche и uniQure; в составе лекторов в ISTH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda и ВФГ.
- Джерзи Виндига (Jerzy Windyga – JW) заявил о получении грантов от Alnylam Pharmaceuticals Baxalta, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Shire/Takeda и Sobi; спонсируемые выступления от Alexion, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/ Takeda, Siemens, Sobi и Werfen.
- Адольфо Линас (Adolfo Linás – AL) в течение последних 12 месяцев предоставлял оплачиваемые консультации компаниям Bayer и Novo Nordisk.
- Николас Дж. Годдард (Nicholas J. Goddard) заявил об отсутствии конфликта интересов.
- Рича Моэн (Richa Mohan) заявил об отсутствии конфликта интересов.
- Прадип М. Пуннус (Pradeep M. Poonnoose) заявил об отсутствии конфликта интересов.
- Брайан М. Фельдман (Brian M. Feldman – BF) получал гранты на финансирование исследований от Novo Nordisk, также является одним из создателей «Шкалы оценки состояния суставов при гемофилии».
- Сандра Зельман Льюис (Sandra Zelman Lewis – SZL) была привлечена ВФГ по контракту в качестве проектного консультанта по созданию «Руководства».
- Х. Марийке ван дер Берг (H. Marijke van den Berg) заявила об отсутствии конфликта интересов.
- Гленн Ф. Пиэрс (Glenn F. Pierce) выступает консультантом в BioMarin, Geneseption, Generation Bio и St. Jude; консультативные советы: Takeda, Pfizer; советы: Всемирная федерация гемофилии (вице-президент по медицинским вопросам), Национальный фонд гемофилии (Научно-медицинский консультативный совет - MASAC).

Сокращения и аббревиатуры

Английский	Русский	Расшифровка
AAV	ААВ	аденоассоциированный вирус
ABR	ГЧК	годовая частота кровотечений
AJBR	ГЧКС	годовая частота кровоизлияний в суставы
ACMG	АКМГ	Американская коллегия медицинской генетики и геномики
AF	ФП	фибрилляция предсердий
aPCC	аКПК	активированный концентрат протробминового комплекса
APTT	АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ASA	АСК	ацетилсалициловая кислота
AVF	АВФ	артериовенозная фистула
BDD	ЛВД	лишённый В-домена
BMD	МПК	минеральная плотность костной ткани
BMI	ИМТ	индекс массы тела
BPI	ВРІ	«Краткий опросник по оценке боли (ВРІ)»
BT	ВК	время кровотечения
BU	БЕ	единица Бетезда
CABG	АКШ	аортокоронарное шунтирование
CDC	ЦКЗ	Центры по контролю и профилактике заболеваний, США
CDSR	CDSR	Кокрейновская база данных систематических обзоров
CENTRAL	CENTRAL	Кокрейновский центральный регистр контролируемых клинических исследований
CFC	КФС	концентрат фактора свертывания
CHAMP	СНАМР	Проект ЦКЗ по мутациям при гемофилии А
CHBMP	СНВМР	Проект ЦКЗ по мутациям при гемофилии В
CHO-KLAT	СНО-КЛАТ	«Канадский инструмент оценки результатов лечения гемофилии для качества жизни детей»
CNS	ЦНС	центральная нервная система
CNV	ВЧК	вариация числа копий
COPM	СОРМ	Канадская оценка выполнения деятельности
COX-2	ЦОГ-2	циклооксигеназа-2
CSGE	КЧГЭ	конформационно чувствительный гель-электрофорез
CT	КТ	компьютерная томография
CV	КВ	коэффициента вариации
CVAD	УЦВД	устройство центрального венозного доступа
DDAVP	ДДАВП	1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, также известный как «десмопрессин»
DNA	ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
DOAC	ППОАК	пероральные антикоагулянты прямого действия
EACA	ЭАКК	эпсилон-аминокапроновая кислота
EAHAD	ЕАНАД	Европейская ассоциация гемофилии и связанных заболеваний
EHL	УПП	удлиненный период полувыведения
EMA	ЕМА	Европейское агентство по лекарственным средствам

EQ	EQ	Международная ассоциация EuroQoL
EQA	ВОК	внешняя оценка качества
EQAS	СВОК	системы внешней оценки качеств
EQ-VAS	EuroQoL ВАШ	EuroQoL визуальная аналоговая шкала
EQ-5D	EQ-5D	EuroQoL 5 доменов
FDA	FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
FFP	СЗП	свежезамороженная плазма
FII, FIIa	FII, FIIa	фактор II, активированный фактор II
FISH	FISH	Шкала функциональной независимости при гемофилии
FIX, FIXa	FIX, FIXa	фактор IX, активированный фактор IX
FIX:C	FIX:C	уровень активности фактора IX
FV	FV	фактор V
FVII, FVIIa	FVII, FVIIa	фактор VII, активированный фактор VII
FVIII	FVIII	фактор VIII
FVIII:C	FVIII:C	уровень активности фактора VIII
FX, FXa	FX, FXa	фактор X, активированный фактор X
FXI	FXI	фактор XI
FXIII	FXIII	фактор XIII
GenQA	GenQA	Оценка качества в геномике
GI	ЖК	желудочно-кишечный
GMP	НПП	надлежащая производственная практика
GPTF	РГПСР	Рабочая группа по процессу создания «Руководства»
HAL	HAL	Список видов активности при гемофилии
HAV	ВГА	вирус гепатита А
HAEMO-QoL-A	HAEMO-QoL-A	Соотнесённый с гемофилией опросник по качеству жизни для взрослых
HBsAg	HBsAg	поверхностные антигены к вирусу гепатита В
HBV	ВГВ	вирус гепатита В
HCCC	ЦКЛГ	центр комплексного лечения гемофилии
HCV	ВГС	вирус гепатита С
HDL	ЛПВП	липопротеины высокой плотности
HEAD-US	HEAD-US	Ультразвуковое обнаружение ранней гемофилической артропатии
HGVS	ОВГЧ	Общество вариаций генома человека
HIV	ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
HJHS	ШОСС	Шкала оценки состояния суставов при гемофилии
HMWK	ВМК	высокомолекулярный кининоген
HRQoL	HRQoL	Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья
HTC	ЦЛГ	центр лечения гемофилии
ICF	МКФ	«Международной классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» Всемирной организации здравоохранения
ICH	ВЧК	внутричерепное кровоизлияние
ICU	ПИТ	палата интенсивной терапии
IDB	НЧА	нижнечелюстной альвеолярный нерв

IEQAS	МПВОК	Международная программа внешней оценки качества
IgG	IgG	иммуноглобулин G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
Inv1	Inv1	инверсия 1 интрона
IPAQ	IPAQ	Международный опросник физической активности
IPSG	МГИП	Международная группа по изучению профилактики
IQC	ВКК	внутренний контроль качества
ISTH	ISTH	Международное общество по тромбозам и гемостазу
ITI	ИИТ	индукция иммунной толерантности
IU	МЕ	международная единица
IUD	ВМС	внутриматочная спираль
IV	ВВ	внутривенный
LA	ВА	волчаночный антикоагулянт
LDL	ЛПНП	липопротеины низкой плотности
MACTAR		Опросный лист по дезадаптации пациента», университета МакМастер
MLPA	МАЛЗ	мультиплексная амплификация лигированных зондов
MMR	КПК	корь, паротит и краснуха
MPS	МПС	массовое параллельное секвенирование
MRI	МРТ	магнитно-резонансная томография
MSK	ОДА	опорно-двигательный аппарат
MSKUS	УЗИ ОДА	УЗИ опорно-двигательного аппарата
NAT	АНК	анализ нуклеиновых кислот
NGC	NGC	Национальный центр нормативной документации
NGS	ССП	секвенирование следующего поколения
NMO	НЧО	национальная членская организация
NSAIDs	НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
OR	ОШ	отношение шансов
PCC	КПК	концентрат протромбинового комплекса
PCI	ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
PCR	ПЦР	полимеразная цепная реакция
RedHAL	RedHAL	Список видов активности при гемофилии для детей
PEG	ПЕГ	полиэтилен-гликоль
PGD	ПГД	преимплантационная генетическая диагностика
PICO	PICO	Популяция, вмешательства, сравнение, исходы
PK	ФК	фармакокинетика
PND	ПНД	пренатальная диагностика
PNP	НПП	нормальная пулированная плазма
POLICE	POLICE	По английским словам: «protect» - защита, «optimal loading» - оптимальная нагрузка, «ice» - лёд, «compression» - компрессия и «elevation» - приподнятие.
PPP	ОТП	обеднённая тромбоцитами плазма
PRICE	PRICE	По английским словам: «protect» - защита, «rest» - покой, «ice» - лед, «compression» - сдавливание (компрессия), «elevation» - приподнятое положение.
PRISMA	PRISMA	«Предпочтительные компоненты для подготовки систематических обзоров и мета-анализов»
PRO	PCP	результаты, сообщаемые пациентами

PROBE	PROBE	Опросник оценки пациентами результатов лечения, бремени и опыта
PT	ПВ	протромбиновое время
PUPs	РНП	ранее нелеченные пациенты
QA	ОК	обеспечение качества
QoL	КЖ	качество жизни
rFIX	rFIX	рекомбинантный фактор IX
rFIXFc	rFIXFc	Рекомбинантный фактор IX, слитый с Fc-фрагментом
rFVIIa	rFVIIa	рекомбинантный активированный фактор VII
rFVIII	rFVIII	рекомбинантный фактор VIII
rIX-RFP	rIX-RFP	Рекомбинантный FIX/рекомбинантный слитый белок
rFVIIIc	rFVIIIc	Рекомбинантный фактор VIII/Fc-фрагмент
rVIII-SingleChain	rVIII-SingleChain	одноцепочечный рекомбинантный FVIII
RICE	RICE	По английским словам: «rest» - покой, «ice» - лед, «compression» - сдавливание (компрессия), «elevation» - приподнятое положение.
RNA	РНК	рибонуклеиновая кислота
SF-36	SF-36	«Краткая форма из 36 пунктов»
SHL	СПП	стандартный период полувыведения
siRNA-AT	siRNA-AT	Вещество, где малая интерферирующая РНК нацелена на антитромбин
SNV	ОНВ	однонуклеотидные вариации
SSC	SSC	Научный комитет по стандартизации при ISTH
Non-STEMI	ИМбнST	инфаркта миокарда без подъёма ST-сегмента
STR	КТП	короткие tandemные повторы
SV	СВ	структурная вариация
t _{1/2}	t _{1/2}	период полувыведения
TCBS	ДУОК	достоверные утверждения, основанные на консенсусе
TFPI	ИПТФ	ингибитор пути тканевого фактора
UK NEQAS	UK NEQAS	Национальная служба Великобритании по внешней оценке качества анализов коагуляции крови
US	УЗИ	эхографическое/ультразвуковое исследование
VAS	ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
vCJD	вБКЯ	вариантная болезнь Крейтцфельда-Якоба
VKA	АВК	антагонист витамина К
VTE	ВТЭ	венозная тромбоэмболия
VWD	БВ	болезнь Виллебранда
VWF	ФВ	фактор Виллебранда
WBDR	ВРК	Всемирный регистр коагулопатий ВФГ
WFH	ВФГ	Всемирная федерация гемофилии
WGS	ПГС	полногеномное секвенирование
WHO	ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
XCI	ИХХ	инактивация X-хромосомы

СИМВОЛЫ И ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЙ

мкг	микрограмм	см	сантиметр
°C	градус Цельсия	дл	децилитр
>	больше	г	грамм
<	меньше	МЕ	международная единица
=	равно	кДа	килодальтон
≥	больше или равно	кг	килограмм
≤	меньше или равно	м	метр
±	плюс-минус	мкг	микрограмм, иногда обозначается как μg
×	умножить (количество раз)	мг	миллиграмм
БЕ	единица Бетезда	мл	миллилитр

ORCID

Alok Srivastava  <https://orcid.org/0000-0001-5032-5020>
Elena Santagostino  <https://orcid.org/0000-0001-9639-6422>
Alison Dougall  <https://orcid.org/0000-0003-0543-3940>
Steve Kitchen  <https://orcid.org/0000-0002-6826-8519>
Steven W. Pipe  <https://orcid.org/0000-0003-2558-2089>
Manuel Carcao  <https://orcid.org/0000-0001-5350-1763>
Margaret V. Ragni  <https://orcid.org/0000-0002-7830-5379>
Johnny Mahlangu  <https://orcid.org/0000-0001-5781-7669>
Jerzy Windyga  <https://orcid.org/0000-0001-7877-4784>
Adolfo Llinás  <https://orcid.org/0000-0001-9573-8902>
Pradeep M. Poonmoose  <https://orcid.org/0000-0001-7715-9982>
Brian M. Feldman  <https://orcid.org/0000-0002-7813-9665>
Sandra Zelman Lewis  <https://orcid.org/0000-0003-3934-4452>
H. Marijke van den Berg  <https://orcid.org/0000-0002-2553-2324>
Glenn F. Pierce  <https://orcid.org/0000-0002-3310-328X>
Gerard Dolan  <https://orcid.org/0000-0003-3270-6932>
Margareth C. Ozelo  <https://orcid.org/0000-0001-5938-0675>
Emna Gouider  <https://orcid.org/0000-0001-7315-3479>
Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>
Francisco de Paula Careta  <https://orcid.org/0000-0001-8590-3089>
Silmara A. de Lima Montalvão  <https://orcid.org/0000-0002-8920-3765>
Radoslaw Kaczmarek  <https://orcid.org/0000-0001-8084-1958>
Claude T. Tagny  <https://orcid.org/0000-0002-2179-3105>
Barbara A. Konkle  <https://orcid.org/0000-0002-3959-8797>
Rolf C. R. Ljung  <https://orcid.org/0000-0003-3999-8747>
Erik Berntorp  <https://orcid.org/0000-0002-2888-4931>
Gianluigi Pasta  <https://orcid.org/0000-0002-1919-5130>
Donna Coffin  <https://orcid.org/0000-0001-8372-4474>
Melanie Golob  <https://orcid.org/0000-0002-5800-3672>

