

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
29 июля 2022 г. № 80

**Об утверждении клинических протоколов**

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

1. Утвердить:

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

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

2. Признать утратившими силу:

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

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

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

**Министр**

**Д.Л.Пиневиц**

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной  
исполнительный комитет

Витебский областной  
исполнительный комитет

Гомельский областной  
исполнительный комитет

Гродненский областной  
исполнительный комитет

Могилевский областной  
исполнительный комитет

Минский областной  
исполнительный комитет

Минский городской  
исполнительный комитет

Государственный пограничный  
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности  
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел  
Республики Беларусь

Министерство обороны  
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным  
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия  
наук Беларуси

Управление делами Президента  
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
29.07.2022 № 80

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

### **ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

в районных, областных, республиканских организациях здравоохранения (далее, если не установлено иное, – ОЗ). Для проведения врачебной консультации (врачебного

консилиума) пациенты направляются в областной кабинет патологии гемостаза или Республиканский центр патологии гемостаза;

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

Выполнение хирургических вмешательств осуществляется после консультации врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога. Выполнение сложных и высокотехнологичных хирургических вмешательств, лабораторных исследований уровня ФСК и ингибиторов к ним осуществляется в областных и (или) республиканских ОЗ.

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

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

5. Пациенты с установленным диагнозом гемофилии:

подлежат диспансеризации в порядке, установленном Министерством здравоохранения;

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

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

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

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

7. Обеспечение пациентов КФСК осуществляется:

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

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

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

8. КФСК для домашнего лечения может выдаваться на руки:

пациенту, достигшему 18-летнего возраста;

законному представителю пациента.

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

10. Введение гемостатического ЛС осуществляется:

в ОЗ – медицинским работником по назначению врача-специалиста;

в амбулаторных условиях самостоятельно или медицинскими работниками врачебных бригад СМП;

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

11. Введение компонентов крови гемостатического действия осуществляется:  
в ОЗ медицинским работником, допущенным к оказанию трансфузиологической медицинской помощи в установленном порядке;

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

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

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

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

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

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

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

## **ГЛАВА 2**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ГЕМОФИЛИИ А (В)**

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

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

16. Диагностические критерии гемофилии:

снижение содержания в крови пациента ФСК VIII (IX) ниже 40 % (0,4 МЕ/мл);

отсутствие признаков болезни Виллебранда и приобретенного иммунного ингибитора к ФСК VIII (IX).

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

тяжелая – менее 1 %;

средняя – 1–5 %;

легкая – более 5 %.

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

### ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ А (В)

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

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

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

Классификация ЛС проводится:

на основе их чистоты:

низкая чистота – менее 10 МЕ/мг белка;

средняя чистота – 10–100 МЕ/мг белка;

высокая чистота – 100–1000 МЕ/мг белка;

очень высокая чистота – более 1000 МЕ/мг белка;

периода циркуляции (или периода полужизни в организме пациента);

иммуногенности;

формы гемофилии.

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

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

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

20. Перед началом введения КФСК:

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

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

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

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

22. Виды лечения гемофилии:

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

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

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

#### ГЛАВА 4

### МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А (В)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

путем подкожного введения ЛС эмицизумаб<sup>1</sup> при гемофилии А (в индивидуальной дозировке после проведения нагрузочной терапии).

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

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

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

Медицинские противопоказания:

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

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

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

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

выполнение профилактических прививок;

плановое хирургическое вмешательство;

внутримышечное введение любых ЛС.

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

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

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

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

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

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

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

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

В случае выявления ингибиторов в количестве  $\geq 0,6$  БЕ/мл выполняют повторное определение титра ингибиторов через 1 неделю. При повторном выявлении ингибиторов



дополнительно проводят ФКИ. Несоответствие между ожидаемым и полученным коагуляционным ответом в связи с появлением ингибиторов к вводимому КФСК является медицинским показанием для прекращения профилактического введения КФСК VIII (IX).

27. Вторичная медицинская профилактика кровотечений:

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

повторное, не связанное с травмой кровотечение, или кровоизлияние в сустав, в мягкие ткани (гематомы), независимо от локализации (4–8 недель);

любые хирургические вмешательства (кроме ортопедических) (4–12 недель);

состояние после эндопротезирования сустава (6–12 месяцев, более – при наличии медицинских показаний по решению врачебного консилиума);

состояние после синовиртеза (до 6 месяцев по решению врачебного консилиума);

проведение реабилитационного лечения опорно-двигательного аппарата (на период медицинской реабилитации);

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

после более чем двух внутрисуставных кровоизлияний;

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

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

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

общий анализ крови;

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

определение маркеров парентеральных вирусных гепатитов В и С;

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

общий анализ мочи;

электрокардиограмма (далее – ЭКГ);

рентгенологическое исследование суставов, в которых были кровоизлияния;

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

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

## ГЛАВА 5

### ЛЕЧЕНИЕ ПО ТРЕБОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А (В)

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

29. Медицинские показания для заместительной терапии по требованию:

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

29.2. КФСК VIII (IX):

гемофилия А (В);

предчувствие пациентом кровоизлияния (аура);

подозрение пациента на спонтанное кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

29.3. криопреципитат:

гемофилия А;

предчувствие пациентом кровоизлияния (аура);

подозрение пациента на спонтанное кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

массивная кровопотеря;

29.4. свежемороженая плазма:

гемофилия А (В);

подозрение на кровоизлияние;

состоявшееся кровотечение;

отсутствие КФСК;

отсутствие криопреципитата (при гемофилии А);

массивная кровопотеря.

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

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

кровотечение, угрожающее жизни.

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

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

31.2. антифибринолитические лекарственные препараты:

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

транексамовая кислота;

31.3. гемостатические ЛС для местного применения.

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

33. Тактика медицинской помощи при плановом хирургическом вмешательстве:

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

33.2. при оказании стоматологической медицинской помощи проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии рекомендуется

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

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

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

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

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

## **ГЛАВА 6 ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА ГЕМОФИЛИИ А (В)**

34. Ингибиторы чаще встречаются у пациентов с тяжелыми формами гемофилии А по сравнению с пациентами с умеренной или легкой формами гемофилии. Проявления кровоизлияний при умеренной и (или) легкой гемофилии, осложненных ингибиторами, чаще напоминают проявления, наблюдаемые у пациентов с ПГ типа А (из-за аутоантител фактора ФСК VIII) с большим преобладанием кровоизлияний подкожных, в слизистую оболочку, урогенитальных и желудочно-кишечных. Риск сильных осложнений или даже смертельного исхода от кровоизлияния у таких пациентов может быть значительным.

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

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

35. Клинические проявления, связанные с появлением ингибитора:

отсутствие или недостаточность эффекта от введения КФСК;

необходимость повышения дозы или увеличения кратности введения КФСК;

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

36. Классификация ингибиторов:

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

титр ингибитора  $\geq 5$  БЕ/мл – ингибитор в высоком титре (высокорезагирующий);

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

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

37. Лабораторная диагностика и мониторинг ингибиторной формы гемофилии:

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

37.2. медицинские показания для исследования на наличие ингибитора:

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

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

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

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

39. Применение антифибринолитических ЛС:

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

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

40. Плазмаферез, иммуносорбция применяются с целью удаления ингибитора.

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

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

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

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

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

Медицинские показания к проведению первичной медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии:

дети до 18 лет (в ходе профилактического лечения);

тяжелая гемофилия А (В);

активность дефицитного фактора менее 2 %, независимо от наличия или отсутствия кровотечений (кровоизлияний);

спонтанные кровотечения – более двух в месяц или более 4 в год;

резистентность к проводимому стандартному лечению КФСК (рецидивирующие кровотечения).

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

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

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

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

Прогностическая эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ/мл. Если титр ингибитора составляет > 10 БЕ/мл, рекомендуется прекращение инфузии КФСК VIII, перевод пациента на терапию препаратами шунтирующего действия под контролем титра ингибитора. При этом, сохранение высокого титра ингибитора не является медицинским противопоказанием к назначению ИИТ. Варианты протоколов проведения ИИТ

представлены в таблице 7 (приложение 4), оценка и критерии эффективности ИИТ – в таблице 8 (приложение 4).

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

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

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

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

В зависимости от ситуации проведение процедуры ИИТ может быть усилено дополнительным введением ЛС ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом вкладышем).

При ингибиторной форме врожденной гемофилии медицинским показанием для использования ЛС ритуксимаб является потеря достигнутого коагуляционного ответа на повышение дозы вводимого КФСК VIII на фоне повышения титра иммунных ингибиторов.

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

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

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

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

47. Гемостатическое ЛС эмицизумаб<sup>2</sup> (моноклональное антитело для подкожного введения) может быть назначено по решению врачебного консилиума, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) в следующих случаях:

ингибиторная форма гемофилии А;  
неэффективность процедуры ИИТ с ингибиторной формой гемофилии А;  
серьезные нежелательные явления при введении КФСК VIII (анафилаксия, аллергические реакции, другие), зарегистрированные в установленном порядке;  
отсутствие венозного доступа;  
другие по решению врачебного консилиума.

Рекомендуемый режим дозирования:

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

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

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

В случае возникновения кровотечения у пациента с ингибиторной формой гемофилии А на фоне профилактического лечения эмицизумабом<sup>3</sup> с целью его купирования необходимо вводить препараты шунтирующего действия в дозе, соответствующей локализации и объему кровотечения:

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

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

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

## ГЛАВА 7 ЛЕЧЕНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМОФИЛИИ

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

Диагностика:

физикальное обследование;

рентгенография пораженных суставов;

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

Лечение:

заместительная терапия КФСК в режиме медицинской профилактики;

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

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

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

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

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

Диагностика:

физикальное обследование;

рентгенография пораженных суставов;

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

Лечение:

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

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

курсы лекарственных препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту.

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

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

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

соблюдение одного либо нескольких из условий:

для коленного сустава:

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

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

наличие сложной нестабильности в суставе;

для тазобедренного сустава:

длительный, не поддающийся консервативному лечению болевой синдром;

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

укорочение ноги  $> 3$  см вследствие деформации сустава.

Абсолютные медицинские противопоказания для тотального эндопротезирования:

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

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

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

печеночная недостаточность 2–3 степени;

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

ВИЧ-инфекция;

психические заболевания;

техническая невозможность установки протеза;

невозможность передвижения в послеоперационном периоде;

гемипарез на стороне предполагаемой операции.

Относительные медицинские противопоказания к тотальному эндопротезированию:

острые либо хронические в стадии обострения или декомпенсации соматические заболевания;

ожирение 3 степени, индекс массы тела 40 и более;

прогрессирующий остеопороз различного генеза;

варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая артериальная и (или) венозная недостаточность 3 ст.

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

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

52. Псевдоопухли формируются как осложнения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью, которая может быть затронута вторично, или при поднадкостничных кровоизлияниях и проявляются стабильным опухолевидным образованием, оттесняющим окружающие ткани, существующим на протяжении многих месяцев и лет, не имеющим тенденции к обратному развитию

на фоне интенсивной заместительной терапии КФСК VIII или эмицизумабом<sup>3</sup> – при гемофилии А, КФСК IX – при гемофилии В. Осложнения при отсутствии лечения – гигантские размеры, давление на нейроваскулярные структуры, патологические переломы.

Диагностика:

физикальное обследование;

проведение КТ и (или) МРТ и рентгенографии пораженного сегмента тела;

при необходимости – КТ-ангиография.

Лечение: показано тотальное удаление опухоли с иссечением капсулы.

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

Диагностика:

физикальное обследование;

проведение рентгенографии пораженного сегмента тела.

Лечение:

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

---

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

## ГЛАВА 8

### ПГ

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

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

55. Клинико-лабораторные признаки ПГ:

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

выявление ингибитора к ФСК;

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

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

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

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

Выбор КФСК по решению врачебного консилиума:

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



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

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

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

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

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

первая линия:

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

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

вторая линия:

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

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

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

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

58. Клинико-лабораторный мониторинг:

ежемесячно в течение не менее 6 месяцев;

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

1 раз в 6 месяцев в течение следующего года;

далее – 1 раз в год (при возможности);

по медицинским показаниям.

## **ГЛАВА 9 МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ**

59. Пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата рекомендованы долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц и функциональная реабилитация, санаторно-курортное лечение с целью предотвращения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и улучшения их ортопедического статуса.

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

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

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

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

Диспансеризация включает в себя:

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

оценку наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии гемостатическим ЛС;

оценку изменения психологического или социального статуса пациента;

оценку состояния периферической венозной системы;

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

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

оценку образа жизни (физической активности, профилактики травматизма);

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

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

#### Приложение 1

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

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

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

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

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

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

Выписка из медицинской карты амбулаторного больного должна включать:

данные анамнеза;

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

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

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

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

ортопедический статус, консультативное заключение врача-травматолога-ортопеда; диагноз, степень тяжести гемофилии;

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

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

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

Приложение 2

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

### **Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями**

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

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

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

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

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

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

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

оценка ортопедического статуса пациента;  
внесение данных об ортопедическом статусе и планируемом лечении в республиканский регистр гемостазиопатий;

определение медицинских показаний к ортопедической коррекции;  
оформление консультативного заключения с рекомендациями;  
направление и согласование оперативного лечения на республиканском уровне, медицинское наблюдение в послеоперационном периоде согласно данным рекомендациям (для врача-травматолога-ортопеда регионального уровня);

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

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

#### Приложение 3

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

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

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

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

Таблица 1

**Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома**

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

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

<sup>4</sup> Балльная оценка тяжести геморрагического синдрома является результатом суммирования баллов самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке. Для диагностики БВ сумма баллов  $\geq 4$  имеет чувствительность 100 %, специфичность – 87 %.

<sup>5</sup> Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

## Порядок проведения ФКИ

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

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

№ п/п	Локализация кровотечения	Гемофилия А	Гемофилия В
1	Взрослые:		
1.1	гемартроз <sup>6</sup>	КФСК VIII 20–25 МЕ/кг каждые 12 часов, затем – 10–15 МЕ/кг каждые 12 часов до 7 суток	КФСК IX в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 20–25 МЕ/кг до 5 суток, затем каждые 24 часа – 20–25 МЕ/кг до 7 суток
1.2	подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в мягкие ткани и межмышечные гематомы, не угрожающие жизни	КФСК VIII в дозе 20–25 МЕ/кг каждые 12 часов до 5 суток, затем – 10–15 МЕ/кг каждые 12 часов до 7 суток	КФСК IX в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 20–25 МЕ/кг до 5 суток, затем каждые 24 часа – 20–25 МЕ/кг до 7 суток
1.3	гематурия Внимание! Запрещено использовать ингибиторы фибринолиза!	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг, затем каждые 12 часов – 15–20 МЕ/кг до наступления гемостаза (5–7 дней)	КФСК IX в дозе 50–60 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 25–30 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 24 часа 25–30 МЕ/кг до 10 суток. По медицинским показаниям назначают консультацию врача-нефролога, врача-уролога
1.4	гастродуоденальное кровотечение	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов – 20–30 МЕ/кг 3–5 суток, затем каждые 12 часов – 20–30 МЕ/кг до 7–9 суток	КФСК IX в дозе 60–80 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 30–40 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 24 часа – 30–40 МЕ/кг до 10 суток
		Показано применение ингибиторов фибринолиза	
1.5	внутричерепное кровоизлияние, ретрофарингеальная или ретроперитонеальная гематома, переломы трубчатых костей, костей таза, обширная межмышечная гематома	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов – 20–30 МЕ/кг 5–7 суток, затем каждые 12 часов – 20–30 МЕ/кг до 21 суток	КФСК IX в дозе 80–100 МЕ/кг, затем каждые 18 часов – 50 МЕ/кг до 7 суток, затем каждые 24 часа – 50 МЕ/кг до 14 суток. Гемостатический уровень ФСК IX в 1-ю неделю 80–100 %, во 2-ю неделю – до 60 %, в 3-ю неделю – до 30–40 %
2	Дети:		
2.1	гемартроз <sup>7</sup>	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг 1 раз в 24 часа 5–6 дней
2.2	подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в мягкие ткани и межмышечные гематомы, не угрожающие жизни	КФСК VIII в дозе 25–30 МЕ/кг через 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг 1 раз в 24 часа 5–6 дней
2.3	гематурия	КФСК VIII в дозе 40 МЕ/кг каждые 8–12 часов до купирования микрогематурии	КФСК IX в дозе 40–60 МЕ/кг до купирования микрогематурии, затем – 30–40 МЕ/кг каждые 18–24 часа до 5 суток
2.4	гастродуоденальное кровотечение	КФСК VIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 2 суток, в последующие 2–3 дня – 30–40 МЕ/кг каждые 12 часов, затем – 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 7–10 суток	КФСК IX в дозе 60–80 МЕ/кг, затем – 50 МЕ/кг каждые 18–24 часа в течение 2–3 суток
2.5	внутричерепное кровоизлияние	КФСК VIII в дозе 50 МЕ/кг, затем назначают непрерывное внутривенное введение КФСК VIII в дозе 2–3 МЕ/кг/час, регулируя скорость введения с учетом	КФСК IX в дозе 80–100 МЕ/кг в первые сутки, затем – 50 МЕ/кг каждые 18 часов до 7 суток, затем – 50 МЕ/кг через 24 часа до 14 суток.



		активности ФСК VIII в крови пациента: в 1-ю неделю – 80–100 %; во 2-ю неделю – до 60 %; в 3-ю неделю – до 30–40 %.	Гемостатический уровень ФСК IX в 1-ю неделю – 80–100 %, во 2-ю неделю – до 60 %, в 3-ю неделю – до 30–40 %.
2.6	ретрофарингеальная или ретроперитонеальная гематома, переломы трубчатых костей, костей таза, обширная межмышечная гематома	КФС VIII в дозе 40–50 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 5–7 дней до купирования признаков кровотечения, затем – поддерживающее лечение в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 12 часов в течение последующих 5–7 суток	КФС IX в дозе 80–100 МЕ/кг до 3 суток, затем поддерживающая доза – 50 МЕ/кг каждые 24 часа до 14 суток

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

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

Таблица 4

#### Расчет дозы КФС VIII (IX) при оказании стоматологической медицинской помощи

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

2.6	постоянные зубы, не подлежащие возрастной смене	КФСК VIII в стартовой дозе 20–30 МЕ/кг, поддерживающая доза – 15–20 МЕ/кг каждые 12 часов 5–6 дней	КФСК IX в стартовой дозе 40–50 МЕ/кг, поддерживающая доза – 30–40 МЕ/кг каждые 18–24 часа 5–6 дней
-----	---	--	--

Таблица 5

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

№ п/п	Тип хирургического вмешательства	Гемофилия А		Гемофилия В	
		Доза КФСК, МЕ/кг	Дни введения	Доза КФСК, МЕ/кг	Дни введения
1	Хирургическое вмешательство (большое):				
1.1	за 2–3 часа до операции	40–50	В день операции	80–100	В день операции
1.2	после операции через 12 часов	30–40 20–30 15–25	1–3 4–6 7–14	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14
2	Хирургическое вмешательство (малое):				
2.1	до операции	25–40	В день операции	50–80	В день операции
2.2	после операции	15–40	1–5, в зависимости от типа процедуры <sup>8</sup>	30–80	1–5, в зависимости от типа процедуры <sup>8</sup>

<sup>8</sup> С учетом рекомендаций врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога.

Таблица 6

**Расчет дозы КФСК<sup>9</sup> для заместительной терапии при кровотечениях у пациентов с ингибиторной формой гемофилии**

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

				введение в сутки в дозе 270 мкг/кг или АКК в дозе 5 0–100 МЕ/кг каждые 8–12 часов в максимальной суточной дозе 200 МЕ/кг
--	--	--	--	--

<sup>9</sup> Порядок применения ЛС:  
 при отмене КФСК VIIa и переходе на АКК, интервал времени между их введением должен составлять не менее 3–4 ч;  
 при отмене АКК и переходе на КФСК VIIa, интервал между их введением у пациентов старше 18 лет должен составлять не менее 48 ч;  
 у детей допустимо введение через 3–4 часа;  
 в случае кровотечения, представляющего угрозу для жизни, интервал времени между введениями гемостатических ЛС, принадлежащих к различным группам, может быть сокращен до 4 часов.

Таблица 7

### Протоколы проведения ИИТ

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

Таблица 8

### Оценка эффективности ИИТ

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

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

## **ПЕРЕЧЕНЬ**

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

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