

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

Об утверждении клинических протоколов

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

1. Утвердить:

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

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

2. Признать утратившими силу:

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

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

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

Министр

Д.Л.Пиневич

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия
наук Беларуси

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.07.2022 № 80

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

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

болезнь Виллебранда (Виллебранда-Юргенса, далее – БВ) – наследственное заболевание системы свертывания крови (коагулопатия), обусловленное снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (далее – vWF), характеризующееся количественным или качественным нарушением синтеза vWF, проявляющееся клиническими нарушениями как первичного (сосудисто-

тромбоцитарного), так и вторичного (плазменного) звена свертывания крови. БВ могут наследовать дети обоих полов;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Пациенты с установленным диагнозом БВ:

подлежат диспансеризации в порядке, установленном Министерством здравоохранения;

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

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

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

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

8. Обеспечение пациентов КФСК осуществляется:

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

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

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

9. КФСК для домашнего лечения может выдаваться на руки:

пациенту, достигшему 18-летнего возраста;

законному представителю пациента.

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

11. Введение гемостатического ЛС осуществляется:

в ОЗ – медицинским работником по назначению врача-специалиста;

в амбулаторных условиях самостоятельно или медицинскими работниками врачебных бригад СМП;

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

12. Введение компонента крови гемостатического действия осуществляется:

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА БВ

15. Заподозрить БВ можно при наличии следующих признаков:

БВ в семейном анамнезе;

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

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

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

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

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

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

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

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

признаки мезенхимальной дисплазии и ангиодисплазии;

наличие забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;

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

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

Критерии установления диагноза БВ:

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

отягощенная наследственность – повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства;

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

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

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

Медицинские показания для проведения генетического исследования:

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

приобретенный синдром Виллебранда;

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

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

по факту первичного обращения (подозрения);

вне приема ЛС, влияющих на свертывание крови;

исключив психоэмоциональное возбуждение и двигательное беспокойство пациента; спустя не менее 2–3 недель после перенесенного воспалительного заболевания вирусной или бактериальной этиологии;

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

для всех пациентов обязательно определение группы крови по системе АВ0.

18. Особенности диагностики БВ в детском возрасте:

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

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

19. Снижение содержания (активности) vWF в диапазоне от 30–50 % (0,3–0,5 МЕ/мл) классифицируют как нарушение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена свертывания крови со снижением содержания (активности) vWF. При отсутствии клиники геморрагического синдрома, активность vWF может быть снижена до 35 % у пациентов детского возраста и подростков с группой крови 0 (I) и до 48 % у взрослых и 40 % у пациентов детского возраста и подростков с группой крови не 0 (I). При этом, группа крови на постановку диагноза не влияет.

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

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

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

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

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

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

БВ 3 типа по своим проявлениям схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, ФСК VIII. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата

в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы.

Жизнеугрожающие кровотечения более характерны для БВ 3 типа. К ним относятся: кровотечения и (или) кровоизлияния в центральную нервную систему; кровотечения и (или) кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт; кровотечения и (или) кровоизлияния в шею и (или) горло; забрюшинная гематома.

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

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ БВ

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

Не все пациенты с БВ нуждаются в назначении заместительной терапии.

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

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

хирургическое вмешательство;

рецидивирующие кровотечения любой степени тяжести, снижающие качество жизни.

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

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

Количество КФСК, предназначенного для введения пациенту с БВ, необходимо рассчитывать по активности vWF или по активности фактора, содержащегося в большей концентрации во флаконе с данным ЛС (FVIII:C или vWF:RCo). Избыточная активность FVIII по сравнению с активностью vWF в крови пациентов с БВ может повышать риск развития тромбоза. Преимущество выбора имеют ЛС с соотношением vWF:RCo/FVIII:C не менее 1:1, максимально приближенным к физиологическому.

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

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

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

M – масса тела пациента (кг);

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

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

0,5 – поправочный коэффициент.

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

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

Подбор дозы и кратности введения КФСК осуществляют в больничной организации, оказывающей специализированную (гематологическую) медицинскую помощь,

по решению врачебного консилиума, с оформлением консультативного заключения, содержащего рекомендации по дозировке, кратности введения ЛС, объеме обеспечения на квартал.

25. Перед началом введения КФСК:

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

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

26. Порядок применения КФСК, содержащего vWF:

26.1. перед первым введением выполняют:

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

общий анализ крови;

биохимический анализ крови (включая АСТ и АЛТ);

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

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

ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БВ

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

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

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

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

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

пациентам с БВ тип 3;

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

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

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

30. Виды профилактического лечения:

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

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

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

ухудшение качества жизни пациента вследствие тяжелых повторяющихся кровотечений;

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

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

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

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

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

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

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

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

возникновения тяжелой аллергической реакции на введение КФСК;

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

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

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

34. У пациентов в возрасте до 18 лет однократно внутривенно вводят стартовую дозу КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF в количестве 50 МЕ/кг (расчет осуществляют по содержанию vWF в данном ЛС). Регистрируют коагулогический ответ на введение через 15 минут по изменению FVIII:C, vWF:Ag, vWF:RCo. Убыль коагуляционной активности через 1 час, 2 часа, 6 часов, 12 часов и 24 часа (36 часов при необходимости) после введения стартовой дозы отражает динамику инактивации и выведения из кровотока ФСК VIII, vWF:Ag.

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

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

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

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

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

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ ПО ТРЕБОВАНИЮ ПРИ БВ

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

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

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

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

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

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

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

1) абсолютные медицинские противопоказания к назначению десмопрессина:

прогрессирующий атеросклероз;

сердечная недостаточность;

эпилепсия;

беременность;

2) порядок применения десмопрессина:

вести пробную дозу лекарственного препарата при отсутствии кровотечения в терапевтической дозе с последующим определением FVIII:C через 30 минут после внутривенного введения или через 60 минут после подкожного введения. Критерием

эффективности является увеличение прокоагулянтной активности FVIII и vWF:RCo > 50 %. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение концентрации vWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать десмопрессин;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

41. При лечении беременных женщин с БВ важно знать тип БВ, FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови пациентки. В первых двух триместрах беременности концентрация vWF повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей. При легких и среднетяжелых клинических формах течения БВ (тип 1 и 2) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к третьему триместру беременности, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии. При тяжелых клинических формах течения БВ (тип 3) при необходимости гемостатической терапии следует использовать концентраты FVIII.

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 6 ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА БВ

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

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

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

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

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

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

при экстракции зубов и малоинвазивных хирургических вмешательствах эптакгог-альфа вводят непосредственно перед операцией и сразу после возникшего луночкового кровотечения в дозе 90 мкг/кг с интервалом в 2 часа (не менее 4 введений) до получения четких признаков отсутствия кровотечения;

при травме головы, позвоночника, кровоизлиянии в головной или спинной мозг, желудочно-кишечном кровотечении и других кровоизлияниях, угрожающих жизни

пациента, при подозрении на забрюшинную гематому эптаког-альфа вводят в дозе 120 мкг/кг массы тела каждые 2 часа до полной остановки кровотечения.

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

ГЛАВА 7

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ БВ

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

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

Медицинское наблюдение за пациентами с БВ включает:

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

оценку изменений психологического или социального статуса пациента;

оценку состояния периферической венозной системы;

лечение осложнений БВ (коррекция дефицита железа, ингибиторов);

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

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

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

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

Приложение 1

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с болезнью Виллебранда»

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

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

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

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

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

5. Выписка из медицинской карты амбулаторного больного должна включать:
данные анамнеза;
подтвержденные данные о количестве геморрагических эпизодов (кровотечений) и их описание в течение последних 12 месяцев;
образ жизни (работы, учебы) и режим физической активности пациента;
данные клинико-лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ), базовая активность дефицитного ФСК, титр ингибиторов, результаты последнего ФКИ, определение маркеров вирусного гепатита В и гепатита С, общий анализ мочи);
данные функциональных методов исследования (ЭКГ, рентгенографические, другие по медицинским показаниям);
ортопедический статус, консультативное заключение врача-травматолога-ортопеда;
диагноз, степень тяжести гемофилии;
обоснованное описание проводимого лечения (наименование КФСК, компонентов крови гемостатического действия, дозировки и кратность введения).

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

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

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с болезнью Виллебранда»

Алгоритм организации ортопедо-травматологической медицинской помощи пациентам с гемостазиопатиями

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

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

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

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

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

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

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

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

оценка ортопедического статуса пациента;

внесение данных ортопедического статуса и планируемого лечения в республиканский регистр гемостазиопатий;

определение медицинских показаний к ортопедической коррекции;

оформление консультативного заключения с рекомендациями;

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

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

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

Приложение 3

к клиническому протоколу

«Оказание медицинской помощи

пациентам (взрослое и детское население)

с болезнью Виллебранда»

Памятка

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

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

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с болезнью Виллебранда»

Таблица 1

Лабораторные изменения, ассоциированные с БВ

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

Примечания:

Н – норма, ↓ – снижено, ↑ – повышено;

vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда;

vWF:RCo – ристоцетин-кофакторная активность;

FVIII:C – прокоагулянтная активность фактора VIII;

vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда;

RIPA – агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином;

FVIII – фактор VIII;

vWF:CB – коллагенсвязывающая активность v;

WF:FVIIIb – способность фактора Виллебранда связывать FVIII.

Таблица 2

Классификация и характеристика БВ

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

Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома

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

8	Менструальные кровотечения		Медицинская помощь не требовалась	Врачебная консультация или смена прокладок чаще 1 раза в 2 часа или образование сгустков или протекание	> 2 эпизодов в год временной нетрудоспособности или использование ингибиторов фибринолиза, гормонального лечения или ЛС, содержащих железо	Комбинированное лечение с применением ингибиторов фибринолиза и гормонального лечения, или появление кровотечений с момента начала менархе 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 заместительная терапия	Были спонтанные или после травм, потребовавшие проведения хирургического вмешательства или трансфузии
12	Кровоизлияния в центральную нервную систему		Никогда не было			Субдуральная гематома, потребовавшая любого вмешательства	Внутричерепная гематома, потребовавшая любого вмешательства

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

² Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

Таблица 4

Заместительная профилактическая терапия при БВ

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

Таблица 5

Заместительная гемостатическая терапия при различных видах кровотечения

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

Таблица 6

Заместительная гемостатическая терапия при хирургических вмешательствах

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

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