

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



 А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью
Виллебранда у детей**

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартиформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В.

Содержание

1 Область применения

2 Нормативные ссылки

3 Общие положения

3.1 Общие вопросы

3.1.1 Определение:

3.1.2 Основная информация

3.1.3 Классификация гемофилий и болезни Виллебранда

3.1.4 Клиническая картина

3.2 Общие подходы (принципы) к диагностике

3.3 Общие подходы (принципы) к терапии

3.4 Организация лечения

3.5 Сопутствующая терапия

3.6 Домашнее лечение

3.7 Диспансерное наблюдение

3.8 Вакцинация

3.9 Санаторно-курортное лечение

3.10 Обучение пациентов и членов их семей

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента 1. Гемофилия А

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели

пациента

4.1.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

4.1.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

4.1.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

4.1.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

4.1.11 Возможные исходы и их характеристика

4.2 Модель пациента 2. Гемофилия В

4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

4.2.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

4.2.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели

пациента

- 4.2.4 Требования к лекарственной помощи стационарной
- 4.2.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов
- 4.2.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации
- 4.2.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам
- 4.2.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям
- 4.2.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола

ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

4.2.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

4.2.11 Возможные исходы и их характеристика

4.3 Модель пациента 3. Болезнь Виллебранда

- 4.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента
- 4.3.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента
- 4.3.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели

пациента

- 4.3.4 Требования к лекарственной помощи стационарной
- 4.3.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов 55
- 4.3.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации
- 4.3.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам
- 4.3.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям
- 4.3.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола

ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

4.3.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

4.3.11 Возможные исходы и их характеристика

5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола

6 Мониторирование протокола

- 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
- 6.2 Принципы рандомизации
- 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
- 6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол
- 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
- 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
- 6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
- 6.8 Сравнение результатов
- 6.9 Порядок формирования отчета

Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств

целесообразности применения медицинских технологий

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С КОАГУЛОПАТИЯМИ

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnostics and treatment of children with Hemophilia A, Hemophilia B and Von Willebrand Disease.

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению пациентов с коагулопатиями (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на коагулопатию.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение пациентов с коагулопатиями» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с коагулопатиями;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034

4 Общие вопросы

.4.1 Определения

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

Болезнь Виллебранда — геморрагическое заболевание, возникающее вследствие количественного или (и) качественного дефекта фактора Виллебранда.

.4.2 Основная информация

Гемофилия - генетически обусловленное геморрагическое заболевание, возникающее вследствие дефицита факторов VIII или (и) IX свертывания крови, при нормальной активности фактора Виллебранда. Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины, в редких случаях возможно заболевание у женщин. У женщин - носителей мутации гена фактора VIII (ф.УШ) или фактора IX (ф.ГХ) могут быть геморрагические проявления. В этом случае они должны рассматриваться, как больные гемофилией. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10-14 больных на 100000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А (ГА) и гемофилии В (ГВ) составляет в среднем 4: 1.

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

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

Основные компоненты патологического процесса при гемофилии:

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

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

Основная лечебная стратегия - проведение заместительной терапии препаратами, содержащими недостающие факторы свертывания крови.

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

Наиболее значимым осложнением гемофилии, возникающим в ответ на лечение, является выработка блокирующих антител (ингибитора) к факторам свёртывания VIII или IX - развитие ингибиторной (осложнённой) гемофилии. Частота развития ингибитора колеблется в широких пределах и, в среднем, составляет 10 - 15%. Наиболее велик шанс развития ингибитора в течение первых 20 дней введения препаратов факторов свёртывания крови VIII и IX. В дальнейшем, риск значительно снижается, но остаётся на протяжении всей жизни больного.

Физиология фактора Виллебранда, этиология и патогенез заболевания

ФВ выполняет 2 основные функции в гемостазе:

- является молекулой адгезии, обеспечивающей надёжную фиксацию тромбоцитов к коллагену субэндотелия и друг к другу
 - связывает ф VIII и защищает его от преждевременной протеолитической инактивации
- ФВ синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. Синтезированный фВ поступает в кровь и субэндотелиальный матрикс. Кроме этого фВ депонируется в альфа-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбла-Палада эндотелиоцитов.

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

Наиболее высокомолекулярный фВ находится в тельцах Вейбла-Палада эндотелиоцитов. После поступления в плазму происходит постепенная редукция его молекулярной массы под воздействием металлопротеазы ADAMTS 13.

Можно выделить 3 основных типа активности фВ:

- активность связывания с тромбоцитарными рецепторами (ристомин кофакторная активность)
- активность связывания с коллагеном (коллаген связывающая активность)
- активность связывания с фVIII (фактор VIII связывающая активность)

При большинстве форм бВ нарушается адгезия тромбоцитов (ристомин кофакторная активность и коллаген-связывающая активность), что приводит к удлинению процесса остановки кровотечений. Кроме этого, при бВ может снижаться фактор VIII связывающая активность, при этом укорачивается период полувыведения ф VIII, снижается его активность в крови и происходит нарушение процесса свёртывания крови.

.4.3 Классификация гемофилий и болезни Виллебранда

Классификация гемофилии по типам:

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

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

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

Классификация гемофилии в зависимости от наличия и активности ингибитора:

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

Классификация болезни Виллебранда по типам:

1. Тип 1: количественное снижение фВ. При этом пропорционально снижаются тяжелые, средние и легкие мультимеры. Соотношение активности фВ к антигену > 0,6. Активность ф VIII нормальная или снижена.
2. Тип 2: качественные дефекты фВ. Подразделяется на:
 - Тип 2А: преимущественное снижение тяжелых мультимеров фВ. Соотношение активности фВ к антигену < 0,6. Активность ф VIII нормальная или снижена.

- Тип 2В: избыточный потенциал связывания фВ с рецепторами на тромбоцитах приводит к элиминации тяжелых мультимеров фВ и умеренной тромбоцитопении. Соотношение активности фВ к антигену < 0,6. Активность ф VIII нормальная или снижена.
 - Тип 2М: снижение активности связывания фВ с рецепторами тромбоцитов не сопровождается снижением белка, идентифицируемого, как фВ. Антиген фВ — нормальный. Соотношение активности фВ к антигену < 0,6. Активность ф VIII — нормальная.
 - Тип 2N: изолированное снижение фактор VIII связывающей активности фВ. Ристомицин кофакторная активность и коллаген связывающая активность не страдает. Снижается активность ф VIII без нарушения адгезии тромбоцитов.
3. Тип 3: полное отсутствие в крови белка, идентифицируемого, как фВ. Активность и антиген фВ — не определяются (ниже чувствительности метода). Активность ф VIII резко снижена.
 4. Выделяют еще 2 типа бВ, отнести которые к конкретному типу сложно:
 - Тип Виченза: в крови персистируют сверхвысокомолекулярные мультимеры фВ. Происходит преждевременная элиминация фВ. Снижается содержание всех мультимеров.
 - Изолированное снижение коллаген-связывающей активности фВ.

.4.4

Клиническая картина

Проявления ГА и ГВ идентичны.

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

Позднее появляются кровоизлияния других локализаций: межмышечные гематомы, тяжелые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые. Кроме этого, у детей с тяжелой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения (особенно при наличии эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в центральную нервную систему, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций. Среднетяжелая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило развиваются после года. Для детей с активностью факторов более 2% мало характерны кровоизлияния в суставы, абдоминальные гематомы, гематурия. Наиболее характерны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

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

Проявления бВ зависят от типа. Наиболее тяжелые проявления развиваются у пациентов с 3 типом. Начало проявлений — в первые дни и недели жизни. Характерны длительные кровотечения из ран, особенно слизистых оболочек, выраженный кожный гемосиндром в виде экхимозов и гематом, позднее развиваются гематомы мягких тканей, рецидивирующие носовые кровотечения. У детей, начавших ходить возможно развитие гемартрозов с формированием хронического синовита и артропатии.

У пациентов с тяжелым 1 типом проявления несколько легче. Проявления начинаются до 2 — 3 лет. Характерны длительные кровотечения из ран и со слизистых. Гемартрозы и гематомы также могут развиваться.

Для пациентов с не тяжелым 1 типом, 2А, 2В, 2М типами бВ, в первую очередь характерны длительные кровотечения из ран и со слизистых оболочек. Гематомы мягких тканей и гемартрозы не характерны. Сроки начала проявлений зависят от травмирующих событий в анамнезе пациента. Возможна первичная диагностика у взрослых или в связи с наличием бВ в семейном анамнезе.

Тип 2 N бВ проявляется так же как нетяжелая гемофилия.

.4.5 Диагностика гемофилии и болезни Виллебранда

Обследованию подлежат дети, имеющие признаки геморрагического состояния. Однако, случайно найденные и неоднократно подтвержденные лабораторные данные, не сопровождающиеся клиническими проявлениями также являются основанием для установления диагноза.

Имеющиеся клинические данные, противоречащие системному геморрагическому заболеванию позволяют усомниться в диагнозе гемофилии или болезни Виллебранда и требуют неоднократного лабораторного обследования. В этом случае диагноз устанавливается только при стабильных типичных изменениях. К данным, противоречащим системному геморрагическому заболеванию относится отсутствие избыточной кровоточивости при: хирургических вмешательствах на органах головы и шеи, в том числе при удалении коренных зубов, адено- и тонзиллотомии, хирургических вмешательствах или травмах паренхиматозных органов, губчатых костей, хирургических вмешательствах, связанных с рассечением большого объема мышечной массы, при скальпированных ранах.

Лабораторная диагностика:

Для диагностики и контроля гемофилии необходимы следующие тесты:

1. АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген.
2. Активность ф. VIII и ф. IX.
3. Активность ф. Виллебранда

Для диагностики и контроля болезни Виллебранда необходимы следующие тесты:

1. АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген.
2. Активность ф. VIII и ф. IX.
3. Ристомидин кофакторная активность, коллаген связывающая активность.
4. Антиген ф. Виллебранда.
5. Агрегация тромбоцитов с ристомидином или его аналогами.
6. Агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином.

Для типирования редких форм бВ могут потребоваться: определение фактор VIII связывающей активности фВ или анализ мультимеров фВ.

Диагноз гемофилии устанавливается на основании следующих лабораторных данных:

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

Диагноз бВ устанавливается на основании следующих лабораторных данных:

- снижение специфической активности фВ: ристомидин кофакторной активности или (и) коллаген-связывающей активности или фактор VIII связывающей активности (при подозрении на тип 2N),
- для типа 2В: тромбоцитопения, положительный результат теста агрегации с низкими концентрациями ристомидина или аналогов; (у здоровых лиц агрегация с низкими концентрациями этих реактивов низкая или отсутствует),
- для всех форм - отсутствие данных о приобретённом геморрагическом состоянии
- для типирования формы бВ необходимо одномоментно с активностью определять концентрацию антигена фВ

При диагностике бВ необходимо помнить, что фВ реагирует повышением на множество воздействий, включая стресс, физические нагрузки, воспаление, уровень эстрогенов и др. Все эти события могут приводить к значительному повышению уровня активности фВ у больных бВ и маскировать заболевание при лабораторном анализе. Поэтому, при подозрении на бВ необходимо проводить неоднократные исследования с учетом всех перечисленных факторов. У менструирующих девушек исследование активности фВ оптимально выполнять в первые 2 дня менструации. Применение эстроген-содержащих препаратов необходимо исключить не позднее, чем за 6 — 7 дней до планируемого исследования. Во всех случаях

необходимо стараться избегать отбора образца после физических нагрузок, стрессов, при длительно наложенном венозном жгуте, на фоне течения инфекционного или асептического воспаления.

.4.6 Терапия

.4.6.1 Принципы терапии.

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

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

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и высокорреагирующим ингибитором, не зависимо от титра ингибитора на момент лечения должны получать терапию препаратами шунтирующего действия. В порядке исключения возможно краткосрочное применение концентратов фактора VIII в высоких дозах, при кровотечениях, угрожающих жизни и не контролируемых шунтирующими препаратами. (Уровень доказательности 4). Пациенты с ингибиторной формой гемофилии В должны получать лечение препаратами шунтирующего действия, не содержащими фактора IX. Применение фактора IX у них может привести к анафилактическим реакциям. (Уровень доказательности 4).

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

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

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

При болезни Виллебранда заместительная терапия проводится препаратами, содержащими фактор Виллебранда: концентрат фVIII с фВ или изолированный концентрат фВ. Показаны препараты, эффективность которых при бВ была доказана в клинических исследованиях. При применении изолированного концентрата фВ для остановки кровотечения у пациентов с 3 типом или тяжелым 1 типом дополнительно показано введение концентрата фVIII. У пациентов с нетяжелыми формами бВ возможно применение препаратов десмопрессина. Применять последний возможно только после проведения тестов, показывающих его эффективность. Применение десмопрессина у детей до 4 лет противопоказано. В качестве дополнительного или основного лечения показано применение ингибиторов фибринолиза.

.4.6.2 Заместительная терапия

Для гемофилии и бВ при профилактике и остановке кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

- заместительная терапия должна проводиться как можно раньше после травмы или появления (объективных или субъективных) признаков кровотечения (кровоизлияния), оптимально — не более 2 часов,
- сразу должна вводиться эффективная доза препарата,
- при остановке кровотечений из ран необходимо проводить мероприятия для обеспечения механического ограничения кровотечения (ушивание ран, тампонада и др.)
- профилактическая заместительная терапия предпочтительнее, чем заместительная терапия после развития кровотечения

Основные формы проведения заместительной терапии:

- Лечение острых кровотечений. Проводится при развитии острого кровотечения у пациентов независимо от тяжести заболевания. Препарат вводится до момент остановки кровотечения.
- Постоянная профилактика (профилактика развития поражений опорно-двигательного аппарата). Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются:
 - Пациенты с тяжелой формой гемофилии А и В. Показана всем пациентам с тяжелой гемофилией. Начинается между 1 и 2 годами или после развития первого эпизода гемартроза. По усмотрению лечащего гематолога возможно более раннее начало. Проводится постоянно, пожизненно.
 - Пациенты с бВ тип 3 или тяжелый тип 1. Показана (начинается) при развитии 1 — 2 эпизодов гемартрозов. По усмотрению лечащего гематолога возможно более раннее начало. Проводится постоянно, пожизненно.
 - Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.

Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Сроки могут изменяться в зависимости от состояния венозного доступа, клинического течения гемофилии, практических возможностей организации постоянной заместительной терапии.

Дозы и схемы профилактической терапии

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

Схемы терапии:

- Оптимальная схема для гемофилии А: 25 — 40 МЕ/кг х 3 р/нед или 1 раз в 2 дня. По показаниям возможно использование других схем, при условии их эффективности.
- Оптимальная схема для гемофилии В: 25 — 40 МЕ/кг х 2 р/нед или 1 раз в 3 дня. По показаниям возможно использование других схем, при условии их эффективности.
- Оптимальная схема для бВ подбирается индивидуально. При развитии рецидивирующих гемартрозов, на первом этапе рекомендовано проводить лечение по схемам, используемым для лечения гемофилии А.
- У детей раннего возраста, имеющих трудности венозного доступа можно начинать с введения более высоких доз, например, 50 - 70 МЕ/кг 1 - 2 раза в неделю для пациентов с гемофилией А и 1 раз в неделю для пациентов с гемофилией В. В дальнейшем, по мере роста пациента и усиления геморрагического синдрома частота введения должна увеличиваться, а разовая доза снижаться до классических значений.
- При решении о дне и времени введения необходимо учитывать предстоящие значимые физические нагрузки и травмирующие ситуации. Желательно вводить препарат непосредственно перед такими эпизодами. (Уровень доказательности 4).
- При принятии решения о начале профилактической терапии необходимо учитывать социальные и психологические аспекты. При наличии объективных трудностей начало первичной профилактики может быть отложено, причину отказа от профилактического лечения необходимо зафиксировать в первичной документации, а лечащий гематолог должен принять возможные меры к преодолению этих обстоятельств.
- Краткосрочная профилактика. Показана всем пациентам с гемофилией А и В, бВ при наличии дополнительных показаний таких, как травма, предстоящее хирургическое лечение или инвазивная манипуляция и др. Пациенты, получающие постоянную профилактику могут требовать краткосрочной, если схема постоянной профилактической терапии недостаточна для обеспечения надежного гемостаза. Схемы, длительность краткосрочной профилактики подбираются с учетом характера события.
- Профилактическое лечение пациентам с ингибиторной гемофилией. Пациентам с ингибиторной гемофилией А и В показано профилактическое лечение при условии развития рецидивирующих кровоизлияний в суставы или других выраженных геморрагических проявлений. Для проведения

профилактической терапии используются те же препараты шунтирующего действия, что и для остановки кровотечений. Пациентам с ингибиторной формой гемофилии необходим индивидуальный подбор схемы терапии. Необходимо учитывать эффективность используемого препарата у конкретного пациента, состояние венозного доступа, возможности семьи для проведения терапии.

.4.6.3 Клинические критерии эффективности постоянной профилактической заместительной терапии

- Отсутствие кровоизлияний в суставы
- Отсутствие признаков синовита
- Отсутствие частых значимых геморрагических проявлений, требующих

дополнительной специфической заместительной терапии.

Решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях:

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

.4.6.4 Клинические критерии эффективности гемостатической терапии при остановке кровотечений.

- Остановка кровотечения
- Уменьшение и прекращение болевого синдрома
- Остановка нарастания и уменьшение размеров гематомы

.4.6.5 Лабораторные тесты для контроля эффективности терапии

Лечение гемофилии (А и В) контролируется тестами:

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

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

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

- Построение фармакокинетической кривой препарата с определением периода полувыведения и клиренса. Проводится путем многократного отбора образцов с определением активности ф. VIII или IX на протяжении 1 - 5 дней. Конкретная схема зависит от задач анализа.

Лечение бВ контролируется аналогичными тестами. В первую очередь определяются показатели специфической активности фВ.

Оценка трех основных параметров одновременно: активности и антигена фВ и активности фVIII показана:

- у пациентов со сниженной активностью ф. VIII
- при применении препаратов, содержащих фVIII
- перед предстоящим хирургическим лечением
- , помимо активности фВ, показано исследование активности фVIII. У пациентов со 2А, 2В, 2М типами, показано определение:

Общепринятых тестов контроля эффективности шунтирующей терапии не разработано.

.4.6.6 Недостаточная эффективность заместительной терапии.

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

1. Пересчитать дозу и кратность введения в зависимости от веса пациента.
2. Выполнить анализ с определением активности фактора, определить наличие ингибитора и его титр, провести оценку фармакокинетической кривой с определением теста восстановления, периода полувыведения, оценить активность фактора перед следующим плановым введением, по возможности построить фармакокинетическую кривую за несколько дней.

Причины недостаточно эффективной заместительной профилактической терапии:

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

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

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

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

.4.6.7 Сопутствующая терапия

Десмопрессин

Применение десмопрессина может поднимать активность фактора VIII у пациентов с легкой гемофилией А и БВ. Рекомендовано внутривенное или подкожное введение в разовой дозе

0,3 мкг/кг. Возможно использование специального назального спрея. Разовая доза - 300 мкг. (Уровень доказательности 3).

Применение возможно у детей старше 4 лет.

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

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

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

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

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

Применение этих препаратов не требует лабораторного контроля.

ЗАПРЕЩЕНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ПОЧЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ.

Местные гемостатические препараты

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

.4.6.8 COMPLIANCE пациентов и их родителей

Подразумевает набор условий, позволяющих проводить данный вид лечения. Поскольку участие родителей и пациентов в проведении профилактической заместительной терапии очень велико, фактор приверженности лечению и комплаентности семьи может быть решающим для определения основной стратегии ведения пациента. Недостаточная приверженность лечению или некомплаентность семьи пациента не является

основанием для отказа в адекватной заместительной терапии. Однако при решении о проведении постоянной профилактической заместительной терапии возможно отложить, если семья пациента не готова к этому виду лечения, и отсутствие постоянного профилактического лечения не создает высокого риска жизни и здоровью пациента.

.4.6.9 Венозный доступ

Проведение заместительной профилактической терапии предъявляет высокие требования к состоянию венозного доступа. При необходимости проведения заместительной терапии и отсутствии адекватного венозного доступа показано создание искусственного венозного доступа. У пациентов с гемофилией возможно применение следующих вариантов:

ЦВК и периферические катетеры краткосрочного применения.

Порты.

Формирование артериовенозных шунтов (мелкие сосуды).

Решение об использовании конкретного варианта искусственного венозного доступа принимается с учетом состояния пациента, ожидаемых осложнений и стоящей задачи.

.4.7 Особенности лечения некоторых отдельных проявлений и осложнений гемофилии.

.4.7.1 Лечение гемартрозов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Реабилитация, в том числе ЛФК начинаются сразу после купирования болевого синдрома. При отсутствии постоянной профилактики, краткосрочная профилактика требуется на весь период реабилитации.

.4.7.2 Кровоизлияния в ЦНС

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

Даже минимальные кровоизлияния в ЦНС являются жизнеугрожающими. Требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения диагностических мероприятий: КТ, МРТ. Показания к оперативному лечению пациентов с гемофилией и внутричерепным кровоизлиянием такие же как у детей с нормальным гемостазом.

.4.7.3 Кровотечения из желудочно-кишечного тракта

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

Необходима срочная диагностика источника кровотечения: гастроскопия, колоноскопия, УЗ исследование. Помимо заместительной, показана терапия ингибиторами фибринолиза и лечение местного процесса, приведшего к развитию кровотечения.

.4.7.4 Почечные кровотечения

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

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

.4.7.5 Оперативное лечение больных гемофилией

Пациенты с гемофилией могут нуждаться в хирургическом лечении. В случае необходимости планового лечения подготовка должна проводиться командой, в которую входит гематолог, имеющий опыт лечения гемофилии. Оптимально, гематолог из центра, в котором наблюдается пациент. (Уровень доказательности 3). Перед операцией необходимо провести лабораторное исследование, включающее оценку ингибитора и фармакокинетические параметры, особенно тест восстановления. Желательно наличие информации о динамике выведения препарата, используемого для заместительной терапии. (Уровень доказательности 4).

При подготовке к плановой операции необходимо обеспечить все необходимое количество препаратов для заместительной терапии на весь послеоперационный период. Непосредственно перед операцией, через 15 - 30 минут после введения концентрата фактора свертывания, необходимо провести лабораторный контроль эффективности гемостаза. Оптимальным является определение активности факторов свертывания крови. При невозможности (в экстренных ситуациях) необходимо оценить АЧТВ, а оставшуюся плазму законсервировать для исследования в ближайшее возможное время.

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

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

.4.7.6 Хронический синовит

Является следствием повторных гемартрозов. Проявления:

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

Диагностика включает выявление клинических признаков, УЗИ суставов и МРТ.

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

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

При сохранении признаков воспаления показана терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (ингибиторами СОХ-2). (Уровень доказательности 2). При недостаточной эффективности, возможно проведения курса пункций сустава с введением стероидных противовоспалительных препаратов.

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

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

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

.4.7.7 Гемофилическая артропатия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

.4.7.8 Псевдоопухоли

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

Диагностика - лучевая (МРТ) и биопсия.

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

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

Гемофилия у новорожденных

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

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

.4.8

Лечение ингибиторной гемофилии А

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

Оптимальные сроки начала ИИТ - сразу после выявления ингибитора. Однако сроки лимитируются двумя факторами: состоянием венозного доступа и титром ингибитора. Эффективность ИИТ значительно повышается, если в начале терапии титр ингибитора не превышает 10 БЕ. В случае, если титр выше указанного значения, рекомендуется прекратить инфузии фактора VIII и контролировать титр ингибитора до момента его снижения. (Уровень доказательности 2). Сохранение высокого титра ингибитора не смотря на элиминацию фактора VIII не является противопоказанием к ИИТ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Профилактическое лечение у пациентов с неосложненной гемофилией

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

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

4.6.2 Организация наблюдения и лечения пациентов с коагулопатиями

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

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

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

4.6.3 Домашнее лечение

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

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

Современные препараты факторов свертывания крови как для заместительной, так и для шунтирующей терапии приспособлены для использования в рамках домашнего лечения. Домашнее лечение должно обеспечиваться специалистами команды комплексной помощи пациентам с гемофилией или бВ, в первую очередь гематологом. Однако применение этого принципа требует обучения пациента и членов его семьи.

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

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

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

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

- Внутричерепное кровоизлияние
- Кровотечение из желудочно-кишечного тракта
- Массивные гематомы мягких тканей
- Кровоизлияние в глаз
- Почечное кровотечение
- Забрюшинная гематома
- Любые угрожающие кровотечения и кровоизлияния, и геморрагические проявления, которые не останавливаются или рецидивируют после адекватной заместительной терапии

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

4.6.4 Диспансерное наблюдение

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

4.6.4.1 Осмотр специалистами

- 1) Осмотр гематолога:
 - a) Пациенты с тяжелой гемофилией А и В, типом 3 бВ, все пациенты, требующие проведения регулярной заместительной терапии — не менее 4 раз в год.
 - b) Остальные пациенты - не реже 1 раза в год.
- 2) Осмотр ортопеда: пациенты с тяжелой формой гемофилии А и В, 3 типом бВ, все пациенты с поражением опорно-двигательного аппарата, - не реже 1 раза в год. Остальные — по показаниям.

- 3) Осмотр стоматолога 2 раза в год
- 4) Осмотр врача ЛФК - не реже 1 раза в год.
- 5) Школа больных гемофилией и болезнью Виллебранда - 2 раза в год
- 6) Осмотр гинеколога (менструирующие девушки) - не реже 1 раза в год
- 7) Остальные специалисты - по показаниям

4.6.4.2 Лабораторные и инструментальные обследования

- 1) Клинический анализ крови с подсчётом тромбоцитов и ретикулоцитов - не реже 1 раза в год
 - 2) Биохимический анализ крови с определением маркёров поражения печени и обмена железа - не реже 1 раза в год
 - 3) Анализ маркёров гемотрансмиссивных инфекций: гепатита В, С, ВИЧ, возможно других и гепатита А - не реже 1 раза в год
- Анализ активности фВ и фVIII, фIX, ингибитор ф. VIII или IX:
- после первых 10 и 20 дней введения или не реже 1 раза в год после начала заместительной терапии на протяжении 3 лет,
 - далее, 1 раз в 1 - 3 года
 - Перед плановым оперативным лечением или инвазивными манипуляциями
- 5) Анализ показателей фармакокинетики фВ, фVIII, ф. IX:
 - При назначении постоянной профилактики 1 раз в 1 - 3 года
 - Перед плановым оперативным лечением
 - Перед назначением десмопрессина
 - В случае недостаточной эффективности применения стандартных схем заместительной терапии и при подозрении на развитие ингибитора
 - В других случаях, когда необходимо оценить эффективность заместительной терапии

4.6.5 Отношение к плановому хирургическому лечению

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

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

Перед плановым хирургическим вмешательством необходимо:

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

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

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

Нежелательная медикаментозная терапия

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

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

4.6.6 Вакцинация

Пациенты с гемофилией и бВ могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по

сравнению с внутримышечным или внутривенным. (Уровень доказательности 4). Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, пациента с тяжелой и среднетяжелой гемофилией, тяжелым течением бВ необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. Оптимально проведение вакцинации через сутки после введения концентрата фактора. Вопрос о вакцинации пациентов с ингибиторной формой гемофилии каждый раз решается индивидуально. Вакцинация противопоказана пациентам, получающим курс индукции иммунной толерантности. Помимо стандартных прививок, пациентам с коагулопатиями рекомендуется привить от гепатита А до достижения 6 - 7 лет.

4.6.7 Возможность пребывания в организованном коллективе

Как правило, все дети могут посещать школу. Однако, каждый раз вопрос должен решаться индивидуально с учётом особенностей ребёнка родителями (опекунами) и лечащим гематологом. Во всех случаях администрация детского учреждения должна быть предупреждена о диагнозе ребёнка и иметь выписку с рекомендациями от лечащего гематолога.

4.6.8 Санаторно-курортное лечение

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

Физическая активность

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

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

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

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

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

4.7 Обучение пациентов и членов их семей

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

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

Основные направления обучения пациента и членов его семьи:

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

- профессиональная ориентация;
- юридические аспекты.

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

4.8 Характеристика требований

4.8.2 Модель пациента 1. Гемофилия А не осложненная развитием ингибитора.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Гемофилия А
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь: анемия. Костно-мышечная система: артриты, артрозы, остеопороз, псевдоопухоли, гипотрофия, постгеморрагические бурситы, фасцииты. Желудочно-кишечный тракт: кровотечения, гепатиты. Органы зрения: кровоизлияние в структуры глаза. Орган обоняния: носовое кровотечение. Мочевыделительная система: гематурия. Центральная и периферическая нервная система: внутричерепные и внутрипозвоночные кровоизлияния и их последствия, невриты периферических нервов. Органы дыхания: плевриты, сдавление гортани и трахеи гематомами.
Код по МКБ-10	D66

4.8.3 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

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

Данные личного анамнеза: геморрагические проявления. В том числе кожный гемосиндром, гематомы мягких тканей, отсроченные кровотечения, длительные посттравматические кровотечения, кровоизлияния в суставы и их маски.

Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления», возникающие из-за длительного латентного периода и несоответствия тяжести проявления тяжести травмы.

При лабораторном обследовании выявляется снижение активности фактора VIII менее 50%, ингибитор ф. VIII отрицательный, активность ФВ не снижена.

4.8.4 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики и лечения в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,050	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,050	1,000
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,050	1,000
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,10	2,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,9	2,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,900	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,10	2,000
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,050	1,000
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	0,050	1,000
A05.14.001	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	0,050	1,000
A05.23.001	Электроэнцефалография	0,150	1,000
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,050	1,0
A05.30.007	Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства	0,010	1,000
A05.30.008	Магнитно-резонансная томография шеи	0,01	1,000
A06.03.002.003	Спиральная компьютерная томография головы	0,050	1,000
A06.03.028	Рентгенография плечевой кости	0,050	1,000
A06.03.029	Рентгенография локтевой кости и лучевой кости	0,050	1,000
A06.03.032	Рентгенография кисти руки	0,050	1,000
A06.03.043	Рентгенография бедренной кости	0,050	1,000
A06.03.046	Рентгенография большой берцовой и малой берцовой костей	0,050	1,000
A06.03.053	Рентгенография стопы в двух проекциях	0,050	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,050	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,050	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,050	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,050	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,050	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,050	1,000
A06.28.002	Внутривенная урография	0,01	1,000
A06.30.007	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,01	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,500	1,000
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,1	1
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,500	1,000
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,10	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,50	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,1	12
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	0,1	2,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,7	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,3	12
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,05	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,05	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,50	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,50	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,30	1,000
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,30	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,050	3,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,05	1,0
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,05	1,0
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,3	1,000
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,3	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,050	1,000
A26.06.040	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,100	1,000
A26.06.041	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,3	1,000
A26.06.043	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови	0,300	1,000
A26.06.044	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита E (Hepatitis E virus) в крови	0,300	1,000
A26.06.048	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,3	1,000
A26.06.049	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,3	1,000
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,050	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	0,1	1,000
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,0	18,000
B01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,050	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,050	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,010	1,000
B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,050	1,000
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	0,1	1,000
B01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	0,1	1,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,05	1,000
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,1	3,000
B01.053.001	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	0,050	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,30	2,000
B01.067.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга первичный	0,050	1,000
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,3	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,0	2,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	1,0
B03.016.006	Анализ мочи общий	1,0	1
A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови	0,010	1,000

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для оказания специализированной амбулаторной помощи представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,100	2,000
A04.04.001	Ультразвуковое исследование сустава	0,050	1,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,5	1,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,500	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,050	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,10	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,10	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,100	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,010	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,100	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,100	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,2	1,000
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,300	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,200	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,300	11,000
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1,000	1,000
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,100	160,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1,000	4,000
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,050	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,050	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,050	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,200	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,010	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,300	4,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,500	1,000
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,500	1,000
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,200	1,000
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,500	1,000
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,500	1,000
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,300	1,000
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,100	1,000
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,100	1,000
A13.29.011	Социально-реабилитационная работа	0,500	1,000
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,010	160,000
A19.04.001	Лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов	0,100	90,000
A19.05.001	Лечебная физкультура при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,900	120,000
A20.30.001	Ванны минеральные	0,300	10,000
A20.30.012	Воздействие климатом	0,500	21,000
A26.06.034	Определение антител классов M, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.041	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1,000	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1,000	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1,000	1,000
A26.06.063	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу В19 (Parvovirus B19) в крови	0,500	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000
B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	11,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,800	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,500	2,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,800	1,000
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,300	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,500	2,000
B01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	0,800	1,000
B01.064.004	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	0,500	2,000
B02.069.001	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	0,500	1,000
B02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,200	3,000
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	1,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,100	1,000
B03.016.006	Анализ мочи общий	0,100	1,000
B04.020.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,200	2,000
B04.020.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,100	2,000
B04.069.001	Школа психологической профилактики для пациентов и родственников	0,900	2,000

4.8.1 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Физикальное обследование

Направлено на выявление геморрагических симптомов и дает основания для проведения дополнительных обследований: УЗИ, КТ, рентгенографии, МРТ. Кроме того, позволяет заподозрить такие осложнения, как анемия, поражение печени, поражение опорно-двигательного аппарата.

Лабораторная диагностика

Первичная лабораторная диагностика проводится этапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния:

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

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

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

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

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

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

Контрольные коагулологические обследования.

Проводятся для уточнения формы заболевания, контроля развития осложнений и контроля эффективности фармакотерапии. Их режим описан выше.

- Плановый контроль: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность ф. VIII, ингибитор ф. VIII. Выполняется не реже 1 раза в 3 года.
- Контроль ингибитора: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность ф. VIII, ингибитор ф. VIII. Выполняется:
 - Пациентам с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А каждые 5 – 10 дней введения концентрата ф. VIII на протяжении первых 20 – 50 дней введения.
 - Пациентам не зависимо от тяжести гемофилии перед плановым хирургическим лечением.
 - При появлении клинических или лабораторных данных за развитие ингибитора.
- Контроль эффективности фармакотерапии: активность ф. VIII, ингибитор ф. VIII (если не выполнялся ранее или есть подозрение на его развитие), тест восстановления, построение фармакокинетической кривой. Выполняется при подозрении на низкорезагирующий ингибитор, при недостаточной эффективности адекватных доз препарата, для подбора оптимальной схемы профилактической заместительной терапии.

Дополнительные лабораторные обследования направлены на диагностику осложнений и сопутствующих состояний:

- Биохимический анализ крови для оценки состояния печени выполняется 1 раз в год планово и при подозрении на развитие гепатита.
- Биохимический анализ крови для оценки обмена железа показан при развитии анемии, детям первых трех лет жизни (не реже 1 раза в год), пациентам, страдающим повторными или массивными кровотечениями.

Инструментальная диагностика.

При наличии признаков поражения опорно-двигательного аппарата показана консультация ортопеда или травматолога. В дальнейшем проводится рентгенологическое исследование или МРТ пораженной области,

гониометрия, УЗИ суставов, забрюшинного пространства (при подозрении на забрюшинные гематомы), УЗИ мышц.

При подозрении на гематомы мягких тканей любой локализации, псевдоопухоли, кровотечения в полости организма необходимо проводить наиболее информативные методы лучевой диагностики. Решение о применении того или иного метода необходимо принимать после консультации со специалистами лучевой диагностики, хирургами и травматологами.

Подозрение на кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта требует выполнения ультразвукового обследования органов брюшной полости и почек, эндоскопических методов исследования.

При признаках гематурии необходимо УЗИ органов мочевыводящей системы и, возможно, дополнительное рентгеноконтрастное исследование, КТ или МРТ.

4.8.5 Требования к лекарственной помощи

Перечень лекарственных препаратов для оказания стационарной помощи приведен в таблице 3.

Таблица 3.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,1	6000 ME	120000 ME
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII, октаког альфа, мороктаког альфа.	0,9	6000 ME	120000 ME
		Гидрокортизон	0,200	50 мг	150 мг
		Преднизолон	0,070	120 мг	1200 мг
		Эритромаасса с удаленным лейкотромбоцитарным слоем	0,050	500 мл	500 мл
		Отмытые эритроциты	0,050	500 мл	500 мл
		Свежемороженая плазма аферезная карантинизированная	0,050	500 мл	500 мл
		Бетаметазон	0,050	5 мг	15 мг
		Железа сульфат	0,200	100 мг	1500 мг
		Железа {III} гидроксид полимальтозат	0,200	100 мг	1500 мг
		Аминокaproновая кислота	0,5	6000 мг	42000 мг
		Транексамовая кислота	0,5	1200 мг	16800 мг

Перечень лекарственных препаратов для амбулаторного ведения пациентов представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,1	2000 МЕ	316000 МЕ
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII, октаког альфа, мороктаког альфа.	0,7	2000 МЕ	3160000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII, октаког альфа, мороктаког альфа.	0.2	2000	48000
		Железа сульфат	0,200	100 мг	1500 мг
		Транексамовая кислота	0,5	1200 мг	60000 мг

Приведенные в форме суточная и эквивалентная курсовая дозы препаратов являются ориентировочной величиной. В каждом конкретном случае доза препаратов должна быть подобрана пациенту индивидуально с учетом массы тела, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у данного пациента.

4.8.6 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

4.8.6.1 Способы введения препаратов свертывания крови

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

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

4.8.6.2 Дозы и кратность введения при неосложненной гемофилии

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

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

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

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

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

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

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

Период полувыведения фактора VIII составляет около 8 - 12 часов.

При введении 1 МЕ/кг массы тела пациента активность фактора VIII повышается, в среднем на 2% (у детей старше года) (восстановление активности ф VIII - тест восстановления = 2). У детей первого года жизни степень повышения активности ф. VIII может быть меньше - 1%.

Расчет дозы концентрата фактора VIII у детей старшего возраста:

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

Расчет дозы концентрата фактора VIII у детей первого года жизни:

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

Расчет препаратов для непрерывной инфузии.

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

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

У детей первых 3 - 5 лет жизни оптимально каждый раз разводить 1 флакон препарата, вводить его и разводить следующий только после окончания введения предыдущего. В любом случае нежелательно вводить разведенный препарат дольше 6 - 8 часов (если производитель не указал иное). (Уровень доказательности 4).

Непрерывная инфузия требует динамического лабораторного контроля.

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

Помимо лабораторного контроля требуется динамический клинический контроль.

Рекомендации по клиническому и лабораторному контролю приведены выше.

Рекомендации по требуемому уровню активности факторов и длительности терапии при неосложненной гемофилии приведены в таблице 5. Данная информация является ориентировочной. После остановки первичного кровотечения должна проводиться профилактика с целью предотвращения рецидивов и неосложненного восстановления. Решение о прекращении заместительной терапии должно приниматься с учетом имеющихся рекомендаций. Терапию можно прекратить после завершения процесса рубцевания, рассасывания гематомы и восстановления функции.

Таблица 5

Назначение концентрата ф. VIII с фВ показано пациентам, прошедшим индукцию иммунной толерантности или пациентам, у которых препараты ф. VIII, не содержащие фВ не обеспечивают достаточно эффективный гемостаз. Остальные пациенты могут получать плазменные и рекомбинантные концентраты ф. VIII, которые не содержат фВ или содержат в низкой концентрации.

При амбулаторном ведении, около 70% пациентов с гемофилией А показана постоянная профилактическая заместительная терапия. Рекомендации по дозированию препаратов приведены выше. В таблице указаны средние профилактические дозы на пациента массой тела 50 кг и разовой дозой 40 МЕ/кг. Около 20% пациентов получают лечение по требованию. Это пациенты с легкой и среднетяжелой гемофилией А, которые не страдают рецидивирующими кровоизлияниями в элементы опорно-двигательного аппарата.

4.8.1.1 Лабораторный контроль терапии

Лабораторный контроль у пациентов, получающих терапию по поводу кровотечения или кровоизлияния заключается в анализе остаточной активности фактора перед следующим введением, анализа наличия ингибитора.

4.8.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничения в соответствии с текущим статусом пациента

4.8.8 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Соблюдение пациентами правил личной гигиены. Требования в соответствии с текущим статусом.

4.8.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При наличии алергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты.

При кровотечениях из ран слизистой рта показан протертый стол.

При кровотечениях из желудочно-кишечного тракта показана диета, соответствующая установленному гастроэнтерологическому диагнозу.

4.8.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) следует объяснить необходимость и правила режима, диеты, необходимость фармакологической интервенции.

4.8.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает действовать при выявлении ингибитора ф.VIII. При развитии ингибитора медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола.

4.8.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы гемофилии А и их характеристика представлены в таблице 6.

Таблица 6 Возможные исходы гемофилии А неосложненной ингибитором и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	Менее 0,1%	Наступление смерти в результате геморрагических осложнений		–
Развитие гемофилической артропатии	5%	Рентгенологические и клинические признаки артроза суставов: коленные, голеностопные, локтевые, реже другие.	14 – 16 лет	

.4.9

Модель пациента 2. Гемофилия А, осложненная развитием ингибитора.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Гемофилия А
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь: анемия, ингибитор ф. VIII Костно-мышечная система: артриты, артрозы, остеопороз, псевдоопухоли, гипотрофия, постгеморрагические бурситы, фасцииты. Желудочно-кишечный тракт: кровотечения, гепатиты. Органы зрения: кровоизлияние в структуры глаза. Орган обоняния: носовое кровотечение. Мочевыделительная система: гематурия. Центральная и периферическая нервная система: внутричерепные и внутрипозвоночные кровоизлияния и их последствия, невриты периферических нервов. Органы дыхания: плевриты, сдавление гортани и трахеи гематомами.
Код по МКБ-10	D66

4.8.13 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

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

Данные личного анамнеза: геморрагические проявления. В том числе кожный гемосиндром, гематомы мягких тканей, отсроченные кровотечения, длительные посттравматические кровотечения, кровоизлияния в суставы и их маски.

Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления», возникающие из-за длительного латентного периода и несоответствия тяжести проявления тяжести травмы.

При лабораторном обследовании выявляется снижение активности фактора VIII менее 50%, ингибитор ф. VIII положительный, активность ФВ не снижена.

4.8.14 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики и лечения в стационаре представлен в таблице 7.

Таблица 7

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,050	1,000
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,050	1,000
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,050	1,000
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,50	2,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,90	2,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,900	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,050	2,000
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,050	1,000
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	0,50	1,000
A05.23.001	Электроэнцефалография	0,050	1,000
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,050	1,0
A05.30.007	Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства	0,010	1,000
A06.03.002.003	Спиральная компьютерная томография головы	0,10	1,000
A06.03.028	Рентгенография плечевой кости	0,050	1,000
A06.03.029	Рентгенография локтевой кости и лучевой кости	0,050	1,000
A06.03.032	Рентгенография кисти руки	0,050	1,000
A06.03.043	Рентгенография бедренной кости	0,050	1,000
A06.03.046	Рентгенография большой берцовой и малой берцовой костей	0,050	1,000
A06.03.053	Рентгенография стопы в двух проекциях	0,050	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,050	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,050	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,050	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,050	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,050	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,050	1,000
A06.28.002	Внутривенная урография	0,05	1,000
A06.30.007	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,5	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,5	1,000
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,8	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,8	1
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,500	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,50	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,2	6
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	0,10	1,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,7	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,3	6
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,1	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,1	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	0,1	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,50	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,050	1,000
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,050	2,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,050	3,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,5	1,0
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,5	1,0
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,5	1,000
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,5	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,050	1,000
A26.06.040	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.044	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита E (Hepatitis E virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,5	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,5	1,000
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,050	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,0	1,000
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,0	25,000
B01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,050	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,30	1,000
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,050	1,000
B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,050	1,000
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	0,5	1,000
B01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1,0	1,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,5	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.053.001	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	0,050	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,5	2,000
B01.067.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга первичный	0,10	1,000
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,5	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,0	2,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	0,1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1,0	1

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для оказания специализированной амбулаторной помощи представлен в таблице 8.

Таблица 8.

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,100	2,000
A04.04.001	Ультразвуковое исследование сустава	0,050	1,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,5	1,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,500	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,010	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,10	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,10	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,100	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,010	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,100	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,100	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,2	1,000
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,300	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,200	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,300	11,000
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1,000	1,000
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,100	160,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1,000	4,000
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,050	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,050	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	0,050	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,200	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,010	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,300	4,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,500	1,000
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,500	1,000
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,200	1,000
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,500	1,000
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,500	1,000
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,3	24,0
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,300	1,000
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,100	1,000
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,100	1,000
A13.29.011	Социально-реабилитационная работа	0,500	1,000
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,010	160,000
A19.04.001	Лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов	0,100	90,000
A19.05.001	Лечебная физкультура при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,900	120,000
A20.30.001	Ванны минеральные	0,300	10,000
A20.30.012	Воздействие климатом	0,500	21,000
A24.01.002	Наложение компресса на кожу	0,100	160,000
A26.06.034	Определение антител классов М, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1,000	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1,000	1,000
A26.06.063	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу В19 (Parvovirus B19) в крови	0,500	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	11,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,800	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,500	2,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,800	1,000
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,300	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,500	2,000
B01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	0,800	1,000
B01.064.004	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	0,500	2,000
B02.069.001	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	0,500	1,000
B02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,200	3,000
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	1,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,100	1,000
B03.016.006	Анализ мочи общий	0,100	1,000
B04.020.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,200	2,000
B04.020.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,100	2,000
B04.069.001	Школа психологической профилактики для пациентов и родственников	0,900	2,000

4.9.1 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Физикальное обследование

Направлено на выявление геморрагических симптомов и дает основания для проведения дополнительных обследований: УЗИ, КТ, рентгенографии, МРТ. Кроме того, позволяет заподозрить такие осложнения, как анемия, поражение печени, поражение опорно-двигательного аппарата.

Лабораторная диагностика

Первичная лабораторная диагностика проводится этапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния:

- a. активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)
- b. протромбиновое время (ПВ)

- c. тромбиновое время (ТВ)
- d. количество фибриногена (по Клаусу)
- e. время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) или инструментальная оценка функции тромбоцитов

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

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

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

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

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

Контрольные коагулологические обследования.

Проводятся для уточнения формы заболевания, контроля развития осложнений и контроля эффективности фармакотерапии. Их режим описан выше.

- Плановый контроль: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность ф. VIII, ингибитор ф. VIII. Выполняется не реже 1 раза год.
- При проведении индукции иммунной толерантности контроль эффективности фармакотерапии: активность ф. VIII, ингибитор ф. VIII, тест восстановления, построение фармакокинетической кривой выполняется по протоколу ИИТ.

Дополнительные лабораторные обследования направлены на диагностику осложнений и сопутствующих состояний:

- Биохимический анализ крови для оценки состояния печени выполняется 1 раз в год планово и при подозрении на развитие гепатита.
- Биохимический анализ крови для оценки обмена железа показан при развитии анемии, детям первых трех лет жизни (не реже 1 раза в год), пациентам, страдающим повторными или массивными кровотечениями.

Инструментальная диагностика.

При наличии признаков поражения опорно-двигательного аппарата показана консультация ортопеда или травматолога. В дальнейшем проводится рентгенологическое исследование или МРТ пораженной области, гониометрия, УЗИ суставов, забрюшинного пространства (при подозрении на забрюшинные гематомы), УЗИ мышц.

При подозрении на гематомы мягких тканей любой локализации, псевдоопухоли, кровотечения в полости организма необходимо проводить наиболее информативные методы лучевой диагностики. Решение о применении того или иного метода необходимо принимать после консультации со специалистами лучевой диагностики, хирургами и травматологами.

Подозрение на кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта требует выполнения ультразвукового обследования органов брюшной полости и почек, эндоскопических методов исследования.

При признаках гематурии необходимо УЗИ органов мочевыводящей системы и, возможно, дополнительное рентгеноконтрастное исследование, КТ или МРТ.

4.8.15 Требования к лекарственной помощи

Перечень лекарственных препаратов для оказания стационарной помощи приведен в таблице 9.

Таблица 9.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
		Эптаког альфа	0,7	40,8 мг	408 мг
		Ингибиторный коагулянтный комплекса.	0,7	6000 МЕ	6000 МЕ
		Гидрокортизон	0,200	50 мг	150 мг
		Преднизолон	0,070	120 мг	1200 мг
		Эритромаасса с удаленным лейкоцитарным слоем	0,020	500 мл	500 мл
		Отмытые эритроциты	0,020	500 мл	500 мл
		Свежезамороженная плазма аферезная карантинизированная	0,010	500 мл	500 мл
		Бетаметазон	0,050	5 мг	15 мг
		Железа сульфат	0,200	100 мг	1500 мг
		Железа {III} гидроксид полимальтозат	0,200	100 мг	1500 мг
		Аминокaproновая кислота	0,5	6000 мг	42000 мг
		Транексамовая кислота	0,5	1200 мг	16800
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,1	2000 МЕ	316000 МЕ
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII, октаког альфа, мороктаког альфа.	0,7	2000 МЕ	3160000 МЕ

Перечень лекарственных препаратов для амбулаторного ведения пациентов представлен в таблице 10.

Таблица 10.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
		Эптаког альфа	0,5	13,5 мг	4927,5 мг
		Ингибиторный коагулянтный комплекса.	0,5	3000 МЕ	547500 МЕ
		Железа сульфат	0,200	100 мг	1500 мг

		Транексамовая кислота	0,5	1200 мг	60000 мг
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,1	2000 МЕ	316000 МЕ
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови VIII, октаког альфа, мороктаког альфа.	0,7	2000 МЕ	3160000 МЕ

Перечень лекарственных препаратов для курса индукции иммунной толерантности представлен в таблице 11.

Таблица 11

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Эптаког альфа	0,5	13,5 мг	4927,5 мг
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Ингибиторный коагулянтный комплекса.	0,5	3000 МЕ	547500 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII	0,2	9000 МЕ	3285000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,8	9000 МЕ	3285000 МЕ

Приведенные в форме суточная и эквивалентная курсовая дозы препаратов являются ориентировочной величиной. В каждом конкретном случае доза препаратов должна быть подобрана пациенту индивидуально с учетом массы тела, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у данного пациента.

4.8.16 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

4.9.1.1 Подбор препаратов.

При подборе препаратов шунтирующего действия необходимо ориентироваться на эффективность применения конкретного препарата у пациента.

При проведении индукции иммунной толерантности предпочтение надо отдавать препаратам фактора VIII, содержащим фВ. Однако, если возможно начать индукцию иммунной толерантности сразу после выявления ингибитора, ее необходимо проводить тем препаратом, который пациент получал к моменту диагностики ингибитора. Следует учесть, что после начала индукции иммунной толерантности смена препарата, которым она проводится недопустима.

4.8.16.1 Способы введения препаратов свертывания крови

Концентраты факторов свертывания крови и препараты шунтирующего действия вводятся внутривенно. Используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем.

4.8.16.2 Дозы и кратность введения при ингибиторной форме гемофилии А

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

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

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

Для пациентов с высокореагирующим ингибитором для профилактики и остановки кровотечений необходимо использовать только препараты шунтирующего действия: эптаког альфа и ингибиторный коагулянтный комплекс.

Расчет дозы эптакога альфа для остановки кровотечения:

- 90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа,
- 270 мкг/кг разово, при необходимости возможно повторное введение через 6 – 8 часов.

Расчет дозы эптакога альфа для профилактического введения: 270 мкг/кг разово.

Расчет дозы ингибиторного коагулянтного комплекса для остановки кровотечения: 50 – 100 МЕ/кг разово.

Максимальная суточная доза – 200 МЕ/кг.

Расчет дозы ингибиторного коагулянтного комплекса для профилактического лечения: подбор дозы проводится индивидуально. Начальная схема: 100 МЕ/кг x 1 раз в сутки. При прекращении кровотечений, возможен перевод пациента на схему 100 МЕ/кг x 1 раз в 2 дня.

Пациентам с низкореагирующим ингибитором показано использование препаратов концентрата ф. VIII. Возможно профилактическое лечение: 100 МЕ/кг x 1 раз в 2 дня. Если использование такой схемы неэффективно, показано применение концентрата ф. VIII по требованию: при травмах, кровотечениях и кровоизлияниях, краткосрочная профилактика перед инвазивными манипуляциями. Рекомендации по подбору дозы даны выше.

При недостаточной эффективности, пациентам с низкореагирующим ингибитором показано применение препаратов шунтирующего действия в стандартных дозах и по стандартным схемам.

При проведении индукции иммунной толерантности пациентам с высокореагирующим ингибитором в начале лечения показано введение препаратов болюсно по схеме: 150 МЕ/кг x каждые 12 часов. Пациентам с низкореагирующим ингибитором рекомендована начальная схема: 100 МЕ/кг x 1 раз в 2 дня.

Подробные рекомендации по длительности, порядку контроля и снижения дозы концентрата ф. VIII даны в разделе, посвященном ингибиторной гемофилии А.

4.9.1.2 Лабораторный контроль терапии

Общепринятых технологий лабораторного контроля терапии препаратами шунтирующего действия нет.

Контроль индукции иммунной толерантности проводится путем определения титра ингибитора, а после снижения титра ингибитора менее 2 БЕ, выполняют тест восстановления и построение фармакокинетической кривой для определения периода полувыведения.

4.8.17 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничения в соответствии с текущим статусом пациента.

4.8.18 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Соблюдение пациентами правил личной гигиены. Требования в соответствии с текущим статусом.

4.8.19 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При наличии алергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты.

При кровотечениях из ран слизистой рта показан протертый стол.

При кровотечениях из желудочно-кишечного тракта показана диета, соответствующая установленному гастроэнтерологическому диагнозу.

4.8.20 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) следует объяснить необходимость и правила режима, диеты, необходимость фармакологической интервенции.

4.8.21 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает действовать при устойчивой элиминации ингибитора ф.VIII. Дальнейшая медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола.

4.8.22 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы ингибиторной гемофилии А и их характеристика представлены в таблице 12.

Таблица 12 Возможные исходы ингибиторной гемофилии А и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	Менее 0,1%	Наступление смерти в результате геморрагических осложнений		–
Элиминация ингибитора	60%	Отсутствие клинических и лабораторных признаков ингибитора ф.VIII.	Через 3 года после начала индукции иммунной толерантности	
Развитие гемофилической артропатии	30%	Рентгенологические и клинические признаки артроза коленных, локтевых, голеностопных, реже других суставов.	10 – 12 лет	

4.9 Модель пациента 3. Гемофилия В.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Гемофилия В
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь: анемия, ингибитор ф. IX Костно-мышечная система: артриты, артрозы, остеопороз, псевдоопухоли, гипотрофия, постгеморрагические бурситы, фасцииты. Желудочно-кишечный тракт: кровотечения, гепатиты. Органы зрения: кровоизлияние в структуры глаза. Орган обоняния: носовое кровотечение. Мочевыделительная система: гематурия. Центральная и периферическая нервная система: внутричерепные и внутрипозвоночные кровоизлияния и их последствия, невриты периферических нервов.

	Органы дыхания: плевриты, сдавление гортани и трахеи гематомами.
Код по МКБ-10	D67

4.9.2 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

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

Данные личного анамнеза: геморрагические проявления. В том числе кожный гемосиндром, гематомы мягких тканей, отсроченные кровотечения, длительные посттравматические кровотечения, кровоизлияния в суставы и их маски.

Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления», возникающие из-за длительного латентного периода и несоответствия тяжести проявления тяжести травмы.

При лабораторном обследовании выявляется снижение активности фактора IX менее 50%.

4.9.3 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики лечения в стационаре представлен в таблице 12.

Таблица 13 – Диагностика и лечение в стационаре.

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,050	1,000
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,050	1,000
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,050	1,000
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,050	2,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,80	2,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,800	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,050	2,000
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,050	1,000
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	0,050	1,000
A05.14.001	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	0,050	1,000
A05.23.001	Электроэнцефалография	0,10	1,000
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,10	1,0
A05.30.007	Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства	0,010	1,000
A05.30.008	Магнитно-резонансная томография шеи	0,05	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A06.03.002.003	Спиральная компьютерная томография головы	0,050	1,000
A06.03.028	Рентгенография плечевой кости	0,050	1,000
A06.03.029	Рентгенография локтевой кости и лучевой кости	0,050	1,000
A06.03.032	Рентгенография кисти руки	0,050	1,000
A06.03.043	Рентгенография бедренной кости	0,050	1,000
A06.03.046	Рентгенография большой берцовой и малой берцовой костей	0,050	1,000
A06.03.053	Рентгенография стопы в двух проекциях	0,050	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,050	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,050	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,050	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,050	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,050	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,050	1,000
A06.28.002	Внутривенная урография	0,01	1,000
A06.30.007	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,05	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,500	1,000
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,7	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,70	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,50	1,000
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,10	1,000
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,2	12
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,10	1,000
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	0,20	1,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,7	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,3	12
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,2	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,2	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,20	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,50	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,050	1,000
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,050	2,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,050	3,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,5	1,0
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,5	1,0
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,3	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.05.050	Определение активности ингибиторов к фактору IX в плазме крови	0,05	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,050	1,000
A26.06.040	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,500	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови	0,500	1,000
A26.06.044	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита E (Hepatitis E virus) в крови	0,500	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,5	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,5	1,000
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,050	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,0	1,000
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,0	15,000
B01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,050	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,30	1,000
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,050	1,000
B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,050	1,000
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	0,3	1,000
B01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1,0	1,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,3	1,000
B01.053.001	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	0,050	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,30	2,000
B01.067.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга первичный	0,10	1,000
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,5	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,0	2,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	1,0
B03.016.006	Анализ мочи общий	1,0	2

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для оказания специализированной амбулаторной помощи представлен в таблице 14.

Таблица 14.

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,100	2,000
A04.04.001	Ультразвуковое исследование сустава	0,050	1,000
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,5	1,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,500	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,010	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,10	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,10	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,100	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,010	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,100	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,100	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,2	1,000
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,300	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,200	1,000
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,050	1,000
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1,000	1,000
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,100	160,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1,000	4,000
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,050	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,050	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,050	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,200	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,010	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,300	4,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,500	1,000
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,500	1,000
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,200	1,000
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,500	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.05.050	Определение активности ингибиторов к фактору IX в плазме крови	0,2	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,300	1,000
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,100	1,000
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,100	1,000
A13.29.011	Социально-реабилитационная работа	0,500	1,000
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,010	160,000
A19.04.001	Лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов	0,100	90,000
A19.05.001	Лечебная физкультура при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,900	120,000
A20.30.001	Ванны минеральные	0,300	10,000
A20.30.012	Воздействие климатом	0,500	21,000
A24.01.002	Наложение компресса на кожу	0,100	160,000
A26.06.034	Определение антител классов М, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1,000	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1,000	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1,000	1,000
A26.06.063	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу В19 (Parvovirus B19) в крови	0,500	1,000
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000
B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	11,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,800	1,000
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,500	2,000
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,800	1,000
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,300	1,000
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,500	2,000
B01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	0,800	1,000
B01.064.004	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	0,500	2,000
B02.069.001	Прием (тестирование, консультация)	0,500	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	медицинского психолога первичный		
B02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,200	3,000
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	1,000
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,100	1,000
B03.016.006	Анализ мочи общий	0,100	1,000
B04.020.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,200	2,000
B04.020.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,100	2,000
B04.069.001	Школа психологической профилактики для пациентов и родственников	0,900	2,000

4.9.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Физикальное обследование

Направлено на выявление геморрагических симптомов и дает основания для проведения дополнительных обследований: УЗИ, КТ, рентгенографии, МРТ. Кроме того, позволяет заподозрить такие осложнения, как анемия, поражение печени, поражение опорно-двигательного аппарата.

Лабораторная диагностика

Первичная лабораторная диагностика проводится этапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния:

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

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

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

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

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

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

Контрольные коагулологические обследования.

Проводятся для уточнения формы заболевания, контроля развития осложнений и контроля эффективности фармакотерапии. Их режим описан выше.

- Плановый контроль: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность ф. IX, ингибитор ф. IX. Выполняется не реже 1 раза в 3 года.
- Контроль ингибитора: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность ф. IX, ингибитор ф. IX. Выполняется:
 - Пациентам с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В каждые 5 – 10 дней введения концентрата ф. IX на протяжении первых 20 – 50 дней введения.
 - Пациентам не зависимо от тяжести гемофилии перед плановым хирургическим лечением.
 - При появлении клинических или лабораторных данных за развитие ингибитора.
- Контроль эффективности фармакотерапии: активность ф. IX, ингибитор ф. IX (если не выполнялся ранее или есть подозрение на его развитие), тест восстановления, построение фармакокинетической кривой. Выполняется при недостаточной эффективности адекватных доз препарата, для подбора оптимальной схемы профилактической заместительной терапии.

Дополнительные лабораторные обследования направлены на диагностику осложнений и сопутствующих состояний:

- Биохимический анализ крови для оценки состояния печени выполняется 1 раз в год планово и при подозрении на развитие гепатита.
- Биохимический анализ крови для оценки обмена железа показан при развитии анемии, детям первых трех лет жизни (не реже 1 раза в год), пациентам, страдающим повторными или массивными кровотечениями.

Инструментальная диагностика.

При наличии признаков поражения опорно-двигательного аппарата показана консультация ортопеда или травматолога. В дальнейшем проводится рентгенологическое исследование или МРТ пораженной области, гониометрия, УЗИ суставов, забрюшинного пространства (при подозрении на забрюшинные гематомы), УЗИ мышц.

При подозрении на гематомы мягких тканей любой локализации, псевдоопухли, кровотечения в полости организма необходимо проводить наиболее информативные методы лучевой диагностики. Решение о применении того или иного метода необходимо принимать после консультации со специалистами лучевой диагностики, хирургами и травматологами.

Подозрение на кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта требует выполнения ультразвукового обследования органов брюшной полости и почек, эндоскопических методов исследования.

При признаках гематурии необходимо УЗИ органов мочевыводящей системы и, возможно, дополнительное рентгеноконтрастное исследование, КТ или МРТ.

4.9.5 Требования к лекарственной помощи

Требования к лекарственной помощи в стационаре представлены в таблице 14.

Таблица 15.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови IX, фактор свертывания крови gamma, фактор свертывания крови alpha	0,1	6000 МЕ	120000 МЕ
		Гидрокортизон	0,01	50 мг	150 мг
		Преднизолон	0,01	120 мг	1200 мг
		Эритромакс с удаленным лейкоцитарным слоем	0,010	500 мл	500 мл

		Отмытые эритроциты	0,010	500 мл	500 мл
		Свежзамороженная плазма аферезная карантинизированная	0,010	500 мл	500 мл
		Бетаметазон	0,010	5 мг	15 мг
		Железа сульфат	0,02	100 мг	1500 мг
		Железа {III} гидроксид полимальтозат	0,02	100 мг	1500 мг
		Аминокапроновая кислота	0,05	6000 мг	42000 мг
		Транексамовая кислота	0,05	1200 мг	16800
		Эптаког альфа	0,01	13,5 мг	4927,5 мг

Перечень лекарственных препаратов для амбулаторного ведения пациентов представлен в таблице 16.

Таблица 16.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Фактор свертывания крови IX, нонаког альфа, нонаког гамма.	0,7	3000 МЕ	315000 МЕ
		Фактор свертывания крови IX, нонаког альфа, нонаког гамма.	0,3	3000 МЕ	36000 МЕ
		Железа сульфат	0,05	100 мг	1500 мг
		Транексамовая кислота	0,3	1200 мг	60000 мг
Факторы свертывания крови	Кровь и система кроветворения	Эптаког альфа	0,1	13,5 мг	4927,5 мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются ориентировочной величиной. В каждом конкретном случае доза препаратов должна быть подобрана пациенту индивидуально. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана для 10 введений препарата; длительность курса должна быть подобрана индивидуально.

4.9.6 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Способы введения препаратов свертывания крови

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

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

Дозы и кратность введения при неосложненной гемофилии

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

Неадекватно высокая доза может привести к развитию тромбозов и всегда неоправданно повышает расход. Препараты факторов свертывания крови расфасованы дискретными дозами. Учитывая их высокую стоимость после получения расчетной дозы необходимо вводить дозу, приближенную к результату расчета, **КРАТНУЮ СОДЕРЖАНИЮ ПРЕПАРАТА В 1 ФЛАКОНЕ**. Исключением может быть заместительная терапия у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

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

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

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

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

Период полувыведения фактора IX составляет около 24 часов.

При введении 1 МЕ/кг массы тела пациента активность фактора IX повышается, в среднем на 1% (тест восстановления = 1).

Расчет дозы концентрата фактора IX:

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

Рекомендации по клиническому и лабораторному контролю приведены выше.

Рекомендации по требуемому уровню активности факторов и длительности терапии при неосложненной гемофилии приведены в таблице 17. Данная информация является ориентировочной. После остановки первичного кровотечения должна проводиться профилактика с целью предотвращения рецидивов и неосложненного восстановления. Решение о прекращении заместительной терапии должно приниматься с учетом имеющихся рекомендаций. Терапию можно прекратить после завершения процесса рубцевания, рассасывания гематомы и восстановления функции.

Таблица 17

В настоящее время нет данных о преимуществе той или иной группы препаратов концентрата ф.IX над другими. Детям должны назначаться только препараты, эффективность и безопасность которых у детей доказаны в клинических исследованиях.

При амбулаторном ведении, около 70% пациентов с гемофилией А показана постоянная профилактическая заместительная терапия. Рекомендации по дозированию препаратов приведены выше. В таблице указаны средние профилактические дозы на пациента массой тела 50 кг и разовой дозой 40 МЕ/кг.

Около 30% пациентов получают лечение по требованию. Это пациенты с легкой и среднетяжелой гемофилией А, которые не страдают рецидивирующими кровоизлияниями в элементы опорно-двигательного аппарата.

Лабораторный контроль у пациентов, получающих терапию по поводу кровотечения или кровоизлияния заключается в анализе остаточной активности фактора перед следующим введением, анализа наличия ингибитора.

4.9.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации
Ограничения в соответствии с текущим статусом пациента

4.9.8 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Соблюдение пациентами правил личной гигиены. Требования в соответствии с текущим статусом.

4.9.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям
При наличии аллергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты.
При кровотечениях из ран слизистой рта показан протертый стол.
При кровотечениях из желудочно-кишечного тракта показана диета, соответствующая установленному гастроэнтерологическому диагнозу.

4.9.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи
Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде. Пациенту (опекуну) следует объяснить необходимость и правила режима, диеты, необходимость фармакологической интервенции.

4.9.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола
Протокол перестает действовать при выявлении ингибитора ф. IX. При развитии ингибитора медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола.

4.9.12 Возможные исходы и их характеристика
Возможные исходы гемофилии В и их характеристика представлены в таблице 18.
Таблица 18 Возможные исходы гемофилии В и их характеристика.

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	Менее 0,1%	Наступление смерти в результате геморрагических осложнений		–
Развитие гемофилической артропатии	5%	Рентгенологические и клинические признаки артроза суставов: коленные, голеностопные, локтевые, реже другие.	14 – 16 лет	

4.10 Модель пациента 3. Болезнь Виллебранда

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Болезнь Виллебранда
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь: анемия, тромбоцитопения. Костно-мышечная система: артриты, артрозы,

	<p>остеопороз, псевдоопухоли, гипотрофия, постгеморрагические бурситы, фасцииты.</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: кровотечения, гепатиты.</p> <p>Органы зрения: кровоизлияние в структуры глаза.</p> <p>Орган обоняния: носовое кровотечение.</p> <p>Мочевыделительная система: гематурия.</p> <p>Центральная и периферическая нервная система: внутричерепные и внутрипозвоночные кровоизлияния и их последствия, невриты периферических нервов.</p> <p>Органы дыхания: плевриты, сдавление гортани и трахеи гематомами.</p>
Код по МКБ-10	D68.0

4.10.2 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Болезнь Виллебранда (бВ) - геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного качественного или количественного нарушения фактора Виллебранда. Ожидаемая распространенность клинически значимых форм бВ составляет приблизительно 1 - 2 на 10.000 человек.

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

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

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

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

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

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

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

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

Маточные кровотечения у девочек с бВ являются серьезной проблемой. Носовые кровотечения, кровотечения после травм слизистых оболочек, особенно полости рта, послеоперационные кровотечения могут привести к тяжелой постгеморрагической анемии и при отсутствии лечения - к гибели пациента.

Кишечные кровотечения редкость у детей младшего возраста, более характерны для детей, начиная со средней школы.

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

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

Классификация

Выделяют 3 типа бВ.

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

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

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

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

Сейчас описаны ещё несколько форм бВ:

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

Общепризнанной классификации бВ по тяжести не существует.

Критерии диагноза:

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

4.10.3 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики и лечения в стационаре представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Диагностика и лечение в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,050	1,000
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,050	1,000
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,050	1,000
A04.04.001	Ультразвуковое исследование сустава	0,050	2,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,900	1,000
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,100	1,000
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,90	1,000
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,010	1,000
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,050	2,000
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,050	0,500
A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	0,010	1,000
A06.03.002.003	Спиральная компьютерная томография головы	0,010	1,000
A06.03.005	Рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях	0,050	1,000
A06.03.028	Рентгенография плечевой кости	0,010	1,000
A06.03.029	Рентгенография локтевой кости и лучевой кости	0,010	1,000
A06.03.032	Рентгенография кисти руки	0,010	1,000
A06.03.043	Рентгенография бедренной кости	0,010	1,000
A06.03.046	Рентгенография большой берцовой и малой берцовой костей	0,010	1,000
A06.03.053	Рентгенография стопы в двух проекциях	0,010	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,010	1,000
A06.04.004	Рентгенография лучезапястного сустава	0,010	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,010	1,000
A06.04.010	Рентгенография плечевого сустава	0,010	1,000
A06.04.011	Рентгенография бедренного сустава	0,010	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,010	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,010	1,000
A06.30.007	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,010	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,900	1,000
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,5	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,5	1,000
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,100	1,000
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,100	1,000
A09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,5	1,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2,0
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,5	1,0

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,500	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	0,500	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,5	1,000
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,500	1,000
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,100	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,100	3,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,5	1,000
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,5	1,0
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,5	1,000
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,5	1,000
A12.05.035.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	0,05	1,0
A12.05.035.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови	0,050	1,000
A12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,5	1,0
A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови	0,010	1,000
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,300	1,000
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,300	1,000
A26.06.034	Определение антител классов М, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.040	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.044	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови	0,5	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,5	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2	0,5	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	(Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови		
A26.06.063	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу В19 (Parvovirus В19) в крови	0,5	1,000
A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме (Трепонема pallidum) в крови	0,1	1,000
В01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,200	1,000
В01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,050	1,000
В01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000
В01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,000	15,000
В01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,100	1,000
В01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,100	1,000
В01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,010	1,000
В01.024.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	0,010	1,000
В01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,400	1,000
В01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,010	1,000
В01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	0,5	1,000
В01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1,000	1,000
В01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,100	1,000
В01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,700	2,000
В01.067.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга первичный	0,10	1,000
В03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,5	1,0
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	2,000
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,000	1,000
В03.016.006	Анализ мочи общий	1,000	1,000
А09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,100	6,000
А09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,1	6,000
А12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,1	6,0

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики и лечения амбулаторно представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Амбулаторная диагностика и лечение

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,100	1,000
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,100	1,000
A06.04.003	Рентгенография локтевого сустава	0,030	1,000
A06.04.005	Рентгенография коленного сустава	0,050	1,000
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава	0,050	1,000
A06.04.017.001	Спиральная компьютерная томография сустава	0,050	1,000
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,500	0,700
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,050	1,000
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,500	0,700
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,250	11,000
A09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,300	0,700
A11.05.001	Взятие крови из пальца	0,900	2,000
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,050	130,000
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,900	2,000
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,050	1,000
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,050	1,000
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,050	1,000
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,500	0,700
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,050	1,000
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,050	1,000
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,050	4,000
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,500	0,500
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,050	1,000
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,500	0,500
A12.05.035.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови	0,100	1,000
A12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,100	1,000
A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови	0,010	1,000
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы	0,050	1,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	крови, активированного каолином и (или) кефалином		
A12.05.049	Определение активности ингибиторов к фактору VIII в плазме крови	0,050	1,000
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,500	1,000
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,100	1,000
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,100	1,000
A13.29.011	Социально-реабилитационная работа	0,500	1,000
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,010	130,000
A19.05.001	Лечебная физкультура при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,300	120,000
A20.30.001	Ванны минеральные	0,300	10,000
A20.30.012	Воздействие климатом	0,300	21,000
A26.06.034	Определение антител классов М, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	0,900	1,000
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,900	1,000
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,900	1,000
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови	0,010	1,000
A26.06.044	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови	0,010	1,000
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,900	1,000
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,900	1,000
A26.06.063	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу В19 (Parvovirus B19) в крови	0,100	1,000
A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	0,050	1,000
V01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,100	1,000
V01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	0,100	6,000
V01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1,000	1,000
V01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,000	4,000
V01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,100	1,000
V01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,500	2,000

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,050	1,000
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,200	1,000
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1,000	1,000
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,300	1,000
V01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,050	1,000
V01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,100	2,000
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,500	2,000
V01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	0,800	1,000
V01.064.004	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	0,500	1,000
V02.069.001	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	0,100	1,000
V02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,100	3,000
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	1,000
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,000	1,000
V03.016.006	Анализ мочи общий	0,050	1,000
V04.020.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,500	1,000
V04.020.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,200	1,000
V04.069.001	Школа психологической профилактики для пациентов и родственников	0,500	2,000

4.10.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Значение и оценка клинической картины

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

- Не менее 2х эпизодов спонтанных носовых кровотечений, не останавливающихся под воздействием 10 минутной компрессии или не менее 1 эпизода, потребовавшего гемотрансфузии.
- Длительные (более 15 минут) кровотечения из обычных ран или кровотечения из обычных ран, рецидивировавшие в течение 7 дней после травмы.

- Кожные геморрагические проявления, в том числе избыточное образование синяков не соответствующие характеру травмирующего воздействия.
 - Кровотечения со слизистых полости рта, потребовавшие медицинской помощи, в том числе: десневые кровотечения, кровотечения при смене зубов, ушибах губ или травмах языка.
 - Спонтанные желудочно-кишечные кровотечения, которые потребовали медицинской помощи или приводящие к острой или хронической анемии, не объясняющиеся язвами или портальной гипертензией.
 - Тяжелые длительные или рецидивирующие кровотечения, требующие медицинской помощи, возникающие после экстракции зубов и других операций на органах полости рта и носоглотки.
 - Маточные кровотечения, приводящие к острой или хронической анемии или требующие медицинской помощи, не связанные со структурными изменениями матки.
 - Другие кровотечения со слизистых или кожи, требующие медицинской помощи.
- В типичных случаях геморрагические проявления носят системный характер, то есть развиваются там, где происходит повреждение сосуда.
- Еще одним, недавно описанным признаком бВ является склонность к образованию грубых рубцов. До определенного момента этот признак может быть единственным.
- Отсутствие геморрагических проявлений не позволяет исключить бВ, особенно, если у пациента не было провокаций (значительных травм, операций или инвазивных манипуляций).

Лабораторная диагностика

В основе диагностики бВ лежит лабораторная оценка активности фВ. Поскольку активность фВ при нетяжелых формах бВ может значительно повышаться в следствие различных воздействий, таких как стресс, воспаление, травма, беременность, у пациентов с подозрением на бВ и нормальным уровнем активности фВ необходимо проводить несколько исследований. При выборе сроков проведения исследования надо учитывать наличие симптомов воспаления. У менструирующих женщин желательно выполнять отбор образцов на 1 - 2 день менструации. При выполнении отбора образцов у детей, надо учитывать, что стресс от ожидания манипуляции, и сложности венопункции, удлиняющие процедуру отбора образца приводят к повышению активности фВ и невозможности получения правильного результата.

При проведении лабораторной диагностики необходимо решить следующие задачи:

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

Диагностические тесты

1. Тесты оценки специфической активности фВ:
 - Ристомидин кофакторная активность или аналогичные тесты
 - Коллаген связывающая активность,
 - Фактор VIII связывающая активность,
2. Другие диагностические тесты:
 - Время кровотечения, выполненное стандартизованным методом
 - Подсчет количества тромбоцитов
 - Агрегация тромбоцитов с ристомидином (ристоцетином или аггристином) выполняется со стандартной концентрацией реактива (1 мг/мл) и с реактивом, разбавленным в 2 - 4 раза (менее 0,8 мг/мл)
 - Определение активности ф. VIII свертывания крови
 - Определение концентрации антигена фВ
 - Анализ мультимерной структуры фВ методом электрофореза
3. Дополнительные тесты
 - Определение группы крови

Значение и оценка лабораторных данных

Лабораторные признаки снижения специфической активности фВ являются основными для диагностики бВ. В настоящее время нет общепризнанных «нормальных» показателей активности фВ. Однако, если при неоднократном исследовании не выявлено снижения активности фВ ниже 50%, диагноз бВ маловероятен. Соотношение активности и количества фВ (антигена фВ) у здоровых лиц составляет не менее 0,7.

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

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

Необходимый объем исследований:

Различные формы бВ требуют различного объема лабораторных исследований.

- Во всех случаях для диагностики бВ необходимо провести следующие тесты: определение времени кровотечения стандартизованным методом;
- группа крови и резус-фактор;
- подсчёт количества тромбоцитов;
- АЧТВ;
- ПВ;
- ТВ;
- концентрация фибриногена;
- ристомицин кофакторная активность фВ или аналогичные тесты;
- активность фVIII;
- агрегация тромбоцитов с индукторами агрегации и ристомицином/ристоцетином или аггристином);
- концентрация антигена фВ.

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

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

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

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

Лабораторные критерии диагностики форм бВ приведены в таблице 21.

Таблица 21

4.10.5 Требования к лекарственной помощи

Требования к лекарственной помощи в стационаре представлены в таблице 22.
Таблица 22.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
		Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	1,000	4000 МЕ	32000 МЕ
		Аминокапроновая кислота	0,400	5000 мг	70000 мг
		Транексамовая кислота	0,400	1000 мг	42000 мг
		Железа {III} гидроксид сахарозный комплекс	0,400	2700 мг	27000 мг
		Этамзилат	0,300	750 мг	67500 мг
		Гидрокортизон	0,050	50 мг	100 мг
		Эритромаасса с удаленным лейкоцитарным слоем	0,150	600 мл	600 мл
		Отмытые эритроциты	0,050	600 мл	600 мл
		Свежезамороженная плазма аферезная карантинизированная	0,050	1200 мл	1200 мл
		Бетаметазон	0,050	5 мг	15 мг
		Дезогестрел + Этинилэстрадиол	0,400	600 мг + 120 мг	36000 мг + 7200 мг
		Тромбоконцентрат аферезный	0,100	3 мл	3 мл
		Железа сульфат	0,200	100 мг	6000 мг
		Железа {III} гидроксид полимальтозат	0,200	100 мг	6000 мг

Требования к амбулаторной лекарственной помощи представлены в таблице 23.
Таблица 23.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
		Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,100	1500 МЕ	237000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	0,500	2000 МЕ	100000 МЕ
		Аминокапроновая кислота	0,400	5000 мг	105000 мг
		Транексамовая кислота	0,400	1000 мг	42000 мг
		Железа {III} гидроксид сахарозный комплекс	0,400	2700 мг	27000 мг
		Этамзилат	0,300	750 мг	67500 мг
		Дезогестрел + Этинилэстрадиол	0,400	600 мг + 120 мг	36000 мг + 7200 мг
		Диенгест + Этинилэстрадиол	0,200	2,0 мг + 0,03 мг	312,0 мг + 4,68 мг

		Железа сульфат	0,200	100 мг	6000 мг
		Железа {III} гидроксид полимальтозат	0,200	100 мг	6000 мг
		Десмопрессин	0,20	9 мг	18 мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются ориентировочной величиной. В каждом конкретном случае доза препаратов должна быть подобрана пациенту индивидуально. 10% пациентов требуют постоянного рпрофилактического лечения. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана для лечения по схеме 1500 МЕ x 3 раза в неделю на 1 год терапии. 70% пациентов должны получать терапию «по требованию». Во всех случаях необходим индивидуальный расчет разовой и курсовой дозы.

Использование эстроген содержащих препаратов показано как основная или дополнительная терапия маточных кровотечений.

4.10.6 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

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

Специфическая заместительная может проводиться с целью:

1. Профилактика или остановка острых кровотечений. Терапия назначается на определённый период времени, в течение которого имеется риск патологического кровотечения. В дальнейшем терапия прекращается и возобновляется при появлении значимого риска кровотечения или развитии геморрагических проявлений.

2. Профилактика поражения опорно-двигательного аппарата и инвалидизации у пациентов с 3 и тяжёлым 1 типом бВ. Терапия назначается, как минимум до достижения 18 лет, либо пожизненно. В процессе наблюдения проводится коррекция лечения, но перерывы недопустимы.

Препараты для проведения специфической гемостатической терапии.

Десмопрессин

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

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

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

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

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

Препараты фВ

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

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

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

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

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

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

Расчёт дозы КфВ с известной активностью фВ

У детей младшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x (желаемый уровень фВ в % - базальный уровень фВ в %) x 0,75 У детей старшего возраста:

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

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

Особенности использования КфВ

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

Заместительная терапия для профилактики и остановки острых кровотечений

Выбор препаратов:

- У детей до 3 лет применяют КфВ. При недостаточной эффективности, помимо КфВ при 3 или 1 типе показано введение концентрата тромбоцитов.
- У детей старше 3 лет.

В таблице 24 представлены рекомендации по выбору препарата при незначительных геморрагических проявлениях, требующих одно-, максимум двукратного лечения:

- ушибы,
- неглубокие раны,
- начинающиеся маточные кровотечения,
- носовые кровотечения,
- признаки начинающихся гематом мягких тканей конечностей,
- физиологическое выпадение зубов,
- кровотечения при небольших травмах слизистой рта или носа,

При более значимых проявлениях показаны препараты КфВ:

- гемартрозы,
- тяжелые травмы,
- кишечные кровотечения,
- массивные гематомы мягких тканей,
- кровоизлияния в ЦНС,
- кровоизлияния и кровотечения в органы грудной клетки,

- кровотечения в брюшную полость, гематомы органов брюшной полости,
- кровоизлияния в другие жизненно-важные органы
- недостаточная эффективность от ДДАВП

Таблица 24

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

В таблице 25 представлены рекомендации по дозам препаратов фVII с фВ для лечения различных кровотечений.

Таблица 25

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

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

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

Заместительная терапия для профилактики поражения опорно-двигательного аппарата

Показания:

- 3 тип бВ
- повторное кровоизлияние в сустав при других типах бВ Особенности:
- Проводится непрерывно.
- Доза и кратность могут увеличиваться при развитии интеркуррентных заболеваний, для профилактики кровотечений при травмах и инвазивных манипуляциях.
- Требуется регулярного клинического и лабораторного контроля (см раздел «Лабораторный контроль эффективности терапии»)

Показания и сроки начала:

1) 3 тип бВ. Начало после однократного эпизода гемартроза. Длительность - пожизненно (неопределенно долго).

2) Другие типы бВ. Начало сразу после 1 - 2 эпизода гемартроза.

Схема первичной профилактической заместительной терапии.

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

Другие гемостатические препараты.

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

4.10.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничения в соответствии с текущим статусом пациента

4.10.8 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Соблюдение пациентами правил личной гигиены. Требования в соответствии с текущим статусом.

4.10.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При наличии аллергии исключить причинно-значимые продукты.

4.10.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) следует объяснить необходимость и правила режима, диеты, необходимость фармакологической интервенции.

4.10.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает действовать после выполнения трансплантации эпителиальной ткани тимуса (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола).

4.10.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы Болезни Виллебранда и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы тяжёлой врождённой нейтропении и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	<0.1%	Наступление смерти в результате геморрагических осложнений		—
Контроль симптоматики				

5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6 Мониторирование протокола

6.6 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную педиатрическую помощь больным.

Учреждение, ответственное за мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторинг настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторинг. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингу протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов с диагностированными коагулопатиями;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинге являются:

- медицинская документация;
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

6.7 Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.8 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в отчете.

6.9 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинге. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.10 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторинг при установлении диагноза нейтропении. Исключение из мониторинга проводится в случае невозможности продолжения наблюдения.

В этом случае в отчете регистрируется причина исключения пациента из протокола.

6.11 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.12 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.13 Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.14 Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение А
(справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Литература.

- Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Луныкова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .
- Hemophilia. 2nd ed. / Erik Berntorp (editor), Jan Astermark, Stefan Lethagen, Karin Lindvall et al. — Stockholm: Octafarma Nordic AB, 2004.
- Протокол ведения больных. «Гемофилия» // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2006. — № 3. — С. 18—74.
- Guidelines for the management of hemophilia. 2nd ed. www.WFH.org.
- Richards M., Williams M., Chalmers E. et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A// Br. J. Haematol. — 2010. - Vol. 149, N 4 — P. 498-507.
- Collins Peter W., Chalmers E., Daniel P., Hart D.P. et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th ed.) // Br. J. Haematol.-2013 Jan. —Vol. 160, N2.-P. 153-170.
- Stonebraker J.S., Bolton-Maggs P.H., Soucie J.M. et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world // Haemophilia. — 2010. -Vol. 16, N 1,- P. 20-32.
- Ingram G.I., Dykes S.R., Creese A.L. et al. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages // Clin. Lab. Haematol. — 1979. — Vol. I, N 1,-P. 13-27.
- 9. Castaman G., Mancuso M.E., Giacomelli S.H. et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A //J. Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 7, N 11. — P. 1824-1831
- Franchini M., Zaffanello M., Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A// Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2010. — Vol. 21, N 7. — P. 615-619.
- Colvin B.T., Astermark J., Fischer K. et al. Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care // Haemophilia. — 2008. — Vol. 14, N2.-P. 361-374.
- Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. Электронный документ: http://www.ahcdc.ca/documents/Canadian-HemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf (Accessed September 4, 2011).
- de Moerloose P., Fischer K., Lambert T. et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia // Haemophilia. — 2012 May. - Vol. 18, N 3. - P. 319-325.
- Nilsson I.M., Berntorp E., Lofqvist T., Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B // J. Intern. Med. - 1992. - Vol. 232, N 1. - P. 25-32.
- Astermark J., Petrini P., Tengborn L. et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be start at an early age but can be individualize // Br. J. Haematol. - 1999. - Vol. 105. - P. 1109-1113.
- Castaman G. Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates// Blood Transfus. — 2011. — Vol. 9. — P. 9—13.
- Federici A.B. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease // Blood Transfus. — 2008. — Vol. 6. suppl. 2. — P. 26-32.
- Federici A.B., Berntorp E., Lee C.A. The 80th anniversary of von Willebrand disease: history, management, research // Haemophilia. — 2006. — Vol. 12. — P. 563-572.
- Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C.J. et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease. A report of the Subcommittee on von Willebrand factor //J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 2103—2114.

0. Federici A.B., Castaman G., Mannucci P.M. Guidelines for the diagnosis and management of VWD in Italy // Haemophilia. — 2002. — Vol. 8. — P. 607—621.
- Sadler J.E. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease//ASH Education Book. —2009, N 1. — P. 106—112.
- Branchford B.R., Di Paola J. Making a diagnosis of VWD// ASH Education Book. - 2012, N 1. — P. 161-167.
- Kasper C.K. von Willebrand disease. 2008. Электронный источник: www.wfii.org.