

ГЕМОФИЛИЯ:

Информация для медицинского персонала

Гемофилия – наследственное заболевание крови, которому подвержены все расы и социальные группы. В основе заболевания лежит нарушение в X-хромосоме.

Для организации помощи больным гемофилией требуются препараты крови и всестороннее медицинское обслуживание.

Проблемы, связанные с гемофилией, могут быть значительно сокращены, если будут проводиться соответствующие научные исследования, а больные смогут получать достаточную информацию, которая представляет для них интерес, и качественное медицинское обслуживание

ВОЗ-ВФГ

ПРОГРАММА ПО ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА

Пособие по проблемам гемофилии для медицинских работников

Данное издание было дополнено д-ром Питером Джоунзом и пересмотрено д-ром Каролем Каспером и профессором Яном Пиком в рамках совместной программы ВОЗ и ВФГ по исследованиям в области генетики человека

Первое издание было подготовлено в 1992 году д-ром Элизабет Верри, Маргарет Хилгартнер, Гуглиелмо Мариани, Иветт Султан и членами Медицинского консультативного совета ВФГ.

ВВЕДЕНИЕ

Эта брошюра предназначена для медицинских работников, оказывающих помощь семьям больных гемофилией.

Гемофилия является заболеванием, которое передается по наследству и связано с полом заболевшего. Оно проявляется постоянно в течение всей жизни преимущественно у мужчин. Из 5 000 родившихся мальчиков заболевает один ребенок и данное соотношение не зависит от расы и социально-экономического происхождения

семьи, в которой выявлена гемофилия. К клиническим симптомам гемофилии тяжелой формы относятся кровоизлияния в суставы, мышцы и другие ткани, что может происходить как спонтанно, так и вследствие незначительных травм. Если не применяется соответствующее лечение, то сустав деформируется или развивается артрит, что значительно сокращает продолжительность жизни больного гемофилией.

Современное лечение гемофилии включает использование безопасных, с т.з. содержания вирусов, концентратов недостающего фактора свертывания крови, которые могут вводить больному специально подготовленные медицинские сестры или пациенты самостоятельно вводят препараты на дому; возможно введение концентратов фактора в целях профилактики. Всестороннюю медицинскую помощь больным гемофилией оказывают специально подготовленный медицинский персонал; новые технологии в области генетики позволяют выявлять носителей гемофилии; осуществляется пренатальная диагностика заболевания. Замещение недостающего фактора свертываемости крови соответствующими дозами и на наиболее ранних стадиях составляет суть лечения большинства случаев кровоизлияний.

Если новорожденному, у которого диагностирована гемофилия, будет доступно необходимое количество препаратов крови и квалифицированная медицинская помощь, то он сможет вести обычный образ жизни, как любой другой человек, разделяя ответственность, как за себя, так и за свое будущее поколение, и доживет до старческого возраста.

Брошюра с соответствующей информацией создана и для семей больных гемофилией.

СХЕМА ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ЗДОРОВОМ ОРГАНИЗМЕ

В системе свертывания белков, фактор свертывания VIII (F VIII) представляет крупное соединение, которое сопутствует стимуляции фактора IX (F IX) и фактора X (FX) во внутреннем метаболическом процессе. Фактор VIII циркулирует в крови, соединяясь с более крупным белком фактора фон Виллебранда (vWF), который защищает первый от ферментативного расщепления. Количественные и качественные нарушения в этих белках ведут к возникновению трех наиболее распространенных заболеваний свертывания крови. Нарушения, связанные с факторами F VIII и F IX, ведут к возникновению гемофилии А и В, соответственно, а нарушения, связанные с фактором vWF вызывают болезнь фон Виллебранда. Гемофилия А встречается в пять раз чаще, чем гемофилия В, однако клинически не выявляется. Ранее в литературе гемофилия В называлась Рождественской болезнью, что связано с первой семьей, в которой это заболевание было диагностировано.

СХЕМА НАСЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕМОФИЛИЕЙ

Гемофилию можно рассматривать как классический образец рецессивного заболевания, связанного с полом человека. Гены, которые контролируют производство F VIII и F IX, оба находятся в X-хромосоме. В связи с тем, что мужчины имеют только одну X-хромосому, при нарушениях соответствующего гена будет отсутствовать синтез F VIII и F IX. Человек, страдающий гемофилией, передает свою аномальную X-хромосому всем своим дочерям, а свою здоровую Y-хромосому своим сыновьям. Таким образом, все его сыновья будут здоровы, и уже не будут передавать аномальный ген своим детям, а все его дочери станут носителями аномального X-гена. Беременность женщины-носителя может разрешиться четырьмя возможными путями: могут родиться дочь-неноситель, здоровый мальчик, девочка-носитель и мальчик, страдающий гемофилией. Следовательно, риск родить ребенка, страдающего гемофилией, составляет 25% или каждая четвертая беременность. Случаи рождения девочек, страдающих гемофилией, крайне редки. Такое возможно, если отец болен гемофилией, а мать является носителем.

ВЫЯВЛЕНИЕ НОСИТЕЛЯ ГЕМОФИЛИИ

Исходя из семейной истории каждого больного гемофилией, носителей заболевания можно условно разделить на две группы - «облигатные» и «возможные». К группе «облигатных» относится та женщина, у которой отец болен гемофилией или у нее есть два или более сына больных гемофилией, к этой группе относятся также женщины, у которых есть один сын, а также родственник-мужчина по линии матери, страдающие гемофилией. К группе «возможных» носителей гемофилии относятся женщины, у которых в анамнезе один и более родственников, страдающих гемофилией по линии матери, однако свои сыновья здоровы, а также те женщины, у кого гемофилией болен только один сын, а у других родственников-мужчин такой диагноз отсутствует.

Большинство носителей гемофилии асимптоматичны, однако, некоторые женщины, у которых особенно низкий уровень активности факторов F VIII и F IX, могут быть склонны к тому, что у них легко образуются кровоподтеки, начинается чрезмерное кровотечение после оперативного вмешательства или удаления зуба, а также могут проявлять другие признаки, включая меноррагию.

Уровень активности факторов свертываемости крови у носителей гемофилии почти не отличается от нормы, и, таким образом, выявление носителя только по анализу крови, определяющего уровень активности факторов ее свертываемости, не возможно.

Первым шагом в процессе принятия решения о том, является женщина носителем гемофилии А или В, должно стать составление подробного семейного древа.

Отношение женщины-носителя к мужчине, страдающему гемофилией, будет выявлено через ее отношение к своей матери и ее родственникам-женщинам. Следующий шаг - определение уровня активности фактора свертываемости F VIII и антигена фактора фон Виллебранд, если возможно носительство гемофилии А, и уровня активности фактора свертываемости F IX, если возможна гемофилия В. В связи с тем, что существует естественная вариативность, рекомендуется проводить анализ крови отдельного пациента не менее трех раз.

Данный анализ позволяет, примерно, в 80% случаев выявлять носителя гемофилии А и в 50% случаев – носителя гемофилии В.

В случае, если определен нормальный уровень активности факторов свертываемости F VIII и F IX, это не является достоверным доказательством того, что женщина не несет ген, вызывающий заболевание гемофилией.

Третьим, и наиболее точным шагом в процессе выявления носителя гемофилии является анализ ДНК, который также наиболее важен и при пренатальной диагностике.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОЛИМОРФИЗМА В ДИАГНОСТИКЕ

Обычно при выявлении носителя гемофилии методом анализа ДНК и в пренатальной диагностике используется методика изучения наследования полиморфизма ДНК или в пределах гена F VIII или F IX (интрагенная) или в тесной связи с данными факторами (экстрагенная). Подобного рода полиморфизмы (или полиморфизм длины ограниченного фрагмента (RFLP), или непостоянное число tandemных дупликаций (VNTR)) ведут к тому, что при использовании методики интрагенного полиморфизма в работе с семьей в 95% случаях это будет информативно и можно ожидать более 99% степени достоверности. В тех же случаях, когда имеет смысл использовать только экстрагенную методику, степень достоверности снижается до 95%. Данная информация является очень важным компонентом в пренатальной диагностике. На десятой неделе беременности или позднее, можно экстрагировать ДНК плода из ворсин хориона для анализа на наличие соответствующего информативного полиморфного маркера, который предварительно выявляется у матери. Выявление носителя гемофилии методом семейного исследования требует проведения анализа ДНК нескольких ближайших родственников, включая больного гемофилией, а также родителей предполагаемого носителя. Для полноты анализа, а также для идентификации или исключения других носителей предпочтительно привлечь к процедуре, как можно больше родственников.

ВЫЯВЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕНА

(например, делеция, точечная, инсерционная мутации или инверсия)

Данные специфические нарушения гена все чаще идентифицируются, когда используется технология, основанная на усилении специфических последовательностей оснований в ДНК с помощью т.н. Южного метода постановки клякс или полимерной цепочной реакции (PCR) с целью выделения на анализ достаточного количества. Данные методы применяются только в специализированных центрах и требуют высокой подготовки персонала. Вероятно, что дальнейшие разработки в данной области приведут к значительному упрощению этих процедур, что сделает их более приемлемыми для рутинного генетического исследования. Одной из наиболее важных разработок за последнее время, которое позволяет идентифицировать аномальный ген у почти 50% испытуемых больных гемофилией А, протестированных Южным методом клякс, включает идентификацию инверсии в части X-хромосомы. Инверсия вызывает разделение гена F VIII на две отдельные части и последующую его неспособность функционировать нормально.

ПРЕИМУЩЕСТВА АНАЛИЗА ДНК

Как в случае выявления повреждений гена, так и при анализе полиморфизма, требуется образец ДНК, которая обычно извлекается из образца крови полного химического состава (требуется белые кровяные тельца). Преимущество анализа ДНК перед анализом, выявляющим уровень активности факторов свертываемости крови, заключается в том, что он более точен при выявлении статуса носителя гемофилии и в пренатальной диагностике, и в том, что ДНК стабильна в замороженном состоянии (если, например, кровь не фракционирована). Образцы крови могут быть легко транспортированы и проанализированы даже после нескольких лет хранения. Особенно важно собирать как можно больше образцов крови больных гемофилией (и соответствующих членов их семей) и организовывать их хранение для научных исследований в будущем. В Приложении к изданию можно найти рекомендации Всемирной федерации гемофилии по сбору и хранению образцов ДНК.

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛИИ.

Избежать рождения ребенка больного гемофилией возможно только при условии, что будут проведены достоверное выявление носителей гемофилии и консультации по вопросам пренатальной диагностики. Если женщина раньше обратится за консультацией относительно возможности материнства для нее или по поводу

необходимости прерывать беременность, это принесет ей меньше эмоциональных разрушений. Рекомендуется также проводить генетические исследования со всеми членами семьи, как только гемофилия диагностирована у одного из ее членов. Предпочтительно сообщать детям об их статусе носителя гемофилии в том возрасте, когда они в полной мере готовы это осознать. Обычно это становится возможным в возрасте 12 лет, однако, очевидно, что иногда становится необходимым предоставить ребенку информацию и в более раннем возрасте, если уровень активности факторов F VIII или F IX настолько низки, что необходимо регулярное лечение.

Необходимо помнить, что в процессе анализа не только выявляется носитель гемофилий, но и может быть получен результат о том, что испытуемый не является таковым.

Очень важно обеспечивать консультирование по вопросу о носителе гемофилии таким образом, чтобы при любом своем решении женщина не испытывала чувства вины за свой выбор. При обсуждении аспектов генетики крайне важно не обходить вниманием самих больных гемофилией. Идеально, если существует специалист по генетическому консультированию, обладающий специальным знанием о гемофилии, однако во многих странах эту работу выполняет медицинский персонал. Кто бы ни выполнял работу по генетическому консультированию, данный специалист должен помнить, что ни один тест не является окончательно достоверным и возможному носителю гемофилии иногда можно сообщать лишь о вероятности риска, а не о точном диагнозе того, что женщина является носителем гемофилии. Выбор для носителей гемофилии и их партнеров может заключаться в следующем: они могут принять решение – не иметь ребенка или усыновить чужих детей, провести преимплантационную диагностику, как часть оплодотворения «ин витро», или пренатальную диагностику, в том числе, родить сына больного гемофилией или дочь-носителя гемофилии. Если будет выбрана диагностика, то при этом на 10 неделе беременности или позднее будет сделан генетический анализ хориальных ворсин, на 14-15 неделе – пункция плодного пузыря для определения пола плода и на 18 неделе анализ крови плода для определения уровня факторов свертываемости крови. Необходимо, чтобы данные тесты проводились в специализированных учреждениях.

Даже если планирование семьи будет построено достаточно эффективно, рождение больных гемофилией в любом случае невозможно спрогнозировать абсолютно, так как 20-30% случаев рождения таких больных относятся к семьям, которые не были зарегистрированы в группе риска, и гипотетически являются результатом новых мутаций.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕМОФИЛИЕЙ.

Клиническая картина данного заболевания заметно различается от семьи к семье, однако, в пределах одной семьи больные гемофилией члены, в основном, имеют один и тот же уровень активности факторов свертываемости крови F VIII или F IX.

Нормальный уровень активности фактора варьируется в пределах 50-150%, однако, у пациентов, у которых данный показатель составляет 30%, редко имеют значительные кровотечения, и обнаруживают свое заболевание только тогда, когда подвергаются серьезной операции или травме.

Таблица 1 КЛАССИФИКАЦИЯ ТИПОВ ГЕМОФИЛИИ

% факторов F VIII или F IX	Степень проявления гемофилии	Основные характеристики
1% или менее ($> 0,01$ ед-ц/мл)	Тяжелая	Частые спонтанные кровотечения. Тесты на свертываемость крови всегда выявляют патологию
$>1-5\%$ ($>0,01 - 0,05$ ед-ц/мл)	Средняя	Отдельные спонтанные кровотечения. Кровотечения после небольших травм. Длительное частичное время тромбопластина
$>5-30\%$ ($0,05 - 0,03$ ед-ц/мл)	Легкая	Кровотечения возникают только после травмы или операции. Тесты на выявление Тесты на свертываемость крови могут быть в пределах нормы
$30-50\%$ * ($0,3 - 0,5$ ед-ц/мл)	Очень легкая	Аномальные кровотечения могут проявляться или нет после операции или травмы. Тесты на свертываемость крови обычно в норме

* Около одной трети носителей гемофилии имеют уровень факторов 15-50%.

Тяжелая форма гемофилии (менее 1% F VIII или F IX)

Длительные или повторяющиеся кровотечения могут возникать в одном или более местах одновременно после травмы, которая на столько незначительна, что кровотечение, таким образом, оказывается спонтанным. Кровотечение, в основном, внутреннее, которое ведет к кровоизлияниям в сустав (гемартрозам), в мышечную ткань или любую другую мягкую ткань (гематома), другие органы или в области ЦНС (Таблица 1 и 2).

Таблица 2. Возможные места кровоизлияний

Тип кровоизлияния	Частотность случаев (%)
Гемартрозы	70 – 80
Гематомы в подкожных и мышечных тканях	10 – 20
Другие виды часто случающихся кровотечений	5 – 10
Кровотечения в области ЦНС	< 5

Таблица 3. Распространенность кровоизлияний в зависимости от сустава

Место гемартроза	Частотность случаев (%)
Колено	45
Локоть	30
голеностопный сустав	15
Запястье	3
Плечо	3
Бедро	2
Другое	2

Частоту случаев кровотечений можно отметить у ребенка еще в раннем возрасте, например, после процедуры обрезания. Часто образуются синяки с припухлостью вокруг них. Частота их образования и интенсивность могут вызывать подозрение о том, что ребенка избивают. Заметные опухоли и нежелание ребенка пользоваться рукой или ногой свидетельствуют в раннем возрасте о том, что есть кровотечение в мышечной ткани или в суставе. Кровотечения изо рта или в области языка часто имеют место в данном возрасте и связаны, в основном, с падениями.

Повторные кровотечения в суставах, которые не лечатся или лечатся неадекватно, могут привести к ранней инвалидности, как следствие поражения синовиальной оболочки и поверхностных покровов сустава. Данные нарушения могут привести и к гипотрофии мышечных тканей, слабость которых, в свою очередь, становится одной из причин повторных кровотечений. Если в суставе отмечаются повторные кровотечения, то его называют “сустав- мишень”.

Случаются также кровотечения из носа, желудочные, внутри ротовой полости, гематурия, которые могут быть достаточно продолжительными. В подобных случаях необходимо сразу же исключить местные причины кровотечения. В прошлом были распространены интракраниальные кровотечения и в области ЦНС, которые часто имели фатальный исход, однако, их частота снизилась, как результат ранней терапии всех повреждений в области головы. Кровоизлияния в области шеи и за брюшиной так же составляют потенциальную угрозу жизни.

Кровотечения происходят в результате травмы, а также после хирургического вмешательства, удаления зубов или внутримышечных инъекций. Иммунизацию предпочтительно проводить подкожно, принимая особые меры предосторожности, используя тонкие иглы и обеспечивая местное давление в течение пяти минут после инъекции.

Гемофилия средней тяжести (> 1 – 5 %)

Интенсивность кровотечений такая же, как при тяжелой форме гемофилии, только частота значительно снижена и явно соотносится с травмами. При средней тяжести гемофилии уменьшается вероятность получения инвалидности. Случаются также интенсивные кровотечения после всех форм хирургического вмешательства и удаления зубов. Медицинские препараты рекомендуется вводить данным больным перорально, ректально или внутривенно, но не внутримышечно.

Слабая форма гемофилии (>5 – 30 %)

Многие люди, со слабой формой гемофилии узнают о данном диагнозе в более поздний период жизни, если в результате хирургического вмешательства, удаления зуба или травмы начинается необычно сильное кровотечение. У этих людей также случаются кровоизлияния в мышечные ткани или сустав после значительного травмирования.

Детей, страдающих гемофилией необходимо поощрять вести обычный образ жизни, однако, они и их родители обязательно должны знать о потенциально опасных последствиях травм для них.

ДИАГНОСТИКА

Первым шагом в диагностике рекомендуется сбор подробной истории пациента и его семьи, сопровождаемый особыми вопросами о склонности к образованию кровоподтеков (как поверхностных, так и глубоких), кровотечениях после обрезания, удаления зубов или тонзиллэктомии, а также о частоте кровотечений у близких родственников. У любого человека с продолжительными или необъяснимыми кровотечениями необходимо прогнозировать вероятность гемофилии и проводить соответствующие тесты и анализы.

Вторым шагом необходимо провести тест на гемостаз: продолжительность кровотечения по времени АРРТ - время активированного частичного тромбопластин, время образования протромбина (РТ), Время кровотечения обычно отмечается «в норме», т.к. при гемофилии функции тромбоцитов не нарушены. В зависимости от чувствительности теста этап АРРТ, который достаточно прост, необходимо продлить, если выявлены уровни факторов свертываемости крови менее 30%. Как бы там ни было, у некоторых больных, страдающих слабой формой гемофилии, результаты скринингового теста могут оказаться в норме. Если АРРТ выявляет некоторые аномалии или в истории семьи пациента отмечены нарушения крови, тогда необходимо провести анализ уровня активности факторов свертываемости крови, для которого, вероятно, пациента необходимо будет послать в специализированный центр. Необходимо помнить, что диагноз слабой формы гемофилии может быть затруднен, в случае, если человек был подвергнут операции, так как уровень F VIII поднимается в ответ на ситуацию стресса, тогда факторный анализ необходимо повторить позднее еще раз.

При первоначальном обследовании пациента и во время дальнейших регулярных консультаций необходимо брать образцы его крови для анализа на наличие ингибиторов факторов свертываемости крови, вирусов гепатита и ВИЧ-инфекции. У больных гемофилией А слабой и средней формы (дефицит фактора F VIII) необходимо проверить реакцию на применение DDAVP (десмопрессин, минирин), т.к. данный фармацевтический препарат может позволить избежать применение продуктов крови (см. раздел «Терапия»).

Что необходимо учитывать при кровотечениях

Больной тяжелой формой гемофилии обычно легко может определить наличие кровотечения по характеру боли, которую он испытывает. Часто пациент чувствует боль до того, как появляется припухлость, потеря подвижности сустава или другие очевидные симптомы. Врач и медсестра должны быть особенно внимательны к жалобам пациента и сразу приступать к терапии, не дожидаясь, когда проявятся

видимые симптомы. Кровотечение может проявиться в любой время без заметных причин, и лечение следует начать, как можно быстрее при:

кровотечении в суставе

кровотечении в мышце. Отсроченное лечение может привести к сдавливанию сосудов и нервных путей.

ранах в области шеи, рта, языка, лица и глаза. Длительные кровотечения в этих областях может привести к тому, что будет перекрыт доступ воздуха.

ударах по голове и необычной головной боли. В 30% случаев интракраниальных кровотечений они не имеют в предварительной истории каких-либо травм.

обильных и продолжительных кровотечениях в любой области.

сильной боли или заметной опухоли в любой области. Кровотечение может выявлять другие патологии, как то, кровоизлияния в подвздошной области и в области бедра может указывать и на острый аппендицит.

открытых ранах, которые требуют наложения швов. В данном случае потребуется повторной лечение, до тех пор пока рана не будет вылечена.

любых несчастных случаях, которые могут привести к возникновению кровотечений. Для профилактики требуется меньший расход препаратов крови, чем в том случае, если кровотечение уже началось.

В большинстве случаев лечение заключается в переливании препарата содержащего недостающий фактор для повышения его уровня в крови. Можно также предпринять дополнительные меры - покой, холод, наложение шины, местное или системное применение антифибринолитических препаратов, далее - физиотерапевтическое воздействие до полного выздоровления. Дополнительные дозы продуктов крови могут быть применены для обеспечения восстановления подвижности, в случае кровотечений в суставе и мышцах, чтобы реабилитация проходила успешно без дополнительных кровоизлияний и снижалась вероятность возникновения долговременных осложнений, которые включают хронический синовит, артрит, образование кисты костной ткани и различных контрактур.

ЕСЛИ ЕСТЬ ПРОГНОЗ КРОВОТЕЧЕНИЯ, НАЧИНАЙТЕ ЛЕЧЕНИЕ!

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения гемофилии А можно использовать свежую или замороженную плазму, однако сложно поднять уровень фактора F VIII больше, чем 20 –25%, т.к. для этого требуется большой объем препарата. Открытие в 1964 году богатого фактором F VIII криопреципитатом обеспечило возможность достигать удовлетворительного гемостатического уровня F VIII и его можно считать стартовым моментом для последующего процесса создания многих концентратов факторов свертываемости

крови. Хотя криопреципитат возможно делать на базе переливания крови при клинике, его приготовление требует сбор крови в систем состоящей из множества пластиковых пакетов, а также наличие центрифуги, позволяющей замораживать продукцию. Каждый пакет содержит около 80 единиц F VIII, и одному взрослому для лечения понадобится 8 – 16 пакетиков. Необходимо хранить криопреципитат в условиях глубокой заморозки (ниже 25 град мороза), чтобы поддерживать активность F VIII. Данные условия не позволяют использовать крио для домашнего лечения, если нет агрегата, позволяющего соответствующую заморозку. Наличие лиофилизированных (сухой заморозки) плазмы и криопреципитата может облегчить организацию домашнего лечения, т.к. может храниться в обычном бытовом холодильнике.

В связи с тем, что данные продукты крови не проходят вирусную инактивацию, очень важно, чтобы доноры были тщательно отобраны через анкетирование и собеседование и индивидуально прошли тесты на вирусы гепатита и ВИЧ-инфекции.

При слабой форме гемофилии первым средством для лечения должен стать DDVAP. Этот аналог вазопрессина освобождает факторы F VIII и фон Вилебранда из мест их хранения в организме (эндотелиальных клеток и тромбоцитов), что повышает уровень F VIII и способствует достижению гемостатического уровня. В данном случае имеет значение даже повышение уровня фактора в 3 – 4 раза. Препарат вводится внутривенно, подкожно или интраназально в виде спрея и дает немного побочных эффектов, из которых самыми распространенными являются головная боль и покраснение лица. При этом необходимо избегать чрезмерного потребления жидкости, так как это может вызвать гипернатриемию; DDAF может быть использован для лечения кровотечений после травм и для повышения уровня фактора в крови перед удалением зубов и оперативным вмешательством. Гемостатического эффекта невозможно достичь, если самый высокий уровень содержания в крови фактора F VIII ниже 10%, таким образом, DDVAP бесполезно использовать при тяжелой форме гемофилии, и его действие ограничено при гемофилии средней тяжести.

Заместительная терапия фактором при гемофилии В может осуществляться свежей или замороженной плазмой, однако невозможность использовать необходимые объемы вещества препятствует достижению удовлетворительного уровня фактора в крови.

Дальнейшее развитие методов лечения гемофилии А и В привело к разработке концентратов факторов F VIII и F IX. Первые концентраты F IX часто известны под названием концентраты протромбинового комплекс РСС, т.к. они содержат другие факторы свертываемости крови зависимые от витамина К (FII, FVII, FX). Концентраты РСС известны как тромбогенные, особенно, если используются для лечения пациентов иммобилизованных после обширной операции. Далее последовали разработки чистого концентрата фактора F IX.

Сухие препараты, сохраняемые на холоде очень легки в использовании, так как их необходимо гораздо меньше по объему на вес тела, известна активность фактора, и их действие стабильно при комнатной температуре. Концентраты производят либо из плазмы, которая получена из пула крови нескольких тысяч человек, путем различных процедур фракционирования или по технологии ДНК. Цель процесса – получить стерильный препарат высокой очистки.

Концентраты могут и должны быть подвергнуты обработке методами подавления вирусной активности, чтобы достигать высокой степени стерильности. Те методы, которые используют в настоящее время, включают нагревание (например, материал сухой заморозки нагревается до 80 град.С в течение 72 часов), растворително-детергентную обработку, очищающую хроматографическую сепарацию и ультрафильтрацию. Несмотря на такие меры, ни один препарат, производимый из крови, не имеет полностью гарантированную безопасность. Данное утверждение также применимо к имеющимся в настоящее время препаратам фактора F VIII ДНК, так как они содержат в качестве стабилизатора человеческий альбумин.

ДОЗИРОВКА

Адекватная дозировка зависит от объема плазмы, уровня фактора в крови на момент лечения, активности используемого препарата и степени восстановления его активности при подготовке к введению.

У введенного фактора F VIII метаболический период полураспада составляет 8-12 часов и фактор в основном остается в интраваскулярной области, в то время как у F IX период полураспада составляет 16-32 часов, однако только половина массы F IX задерживается в области сосудов. Таким образом, необходимо вводить дозу почти в два раза большую для того, чтобы достигать необходимого эффекта. Полураспад фактора определяет частоту лечения. F VIII, вероятно, необходимо вводить каждые 8-12 часов, а F IX можно вводить один раз в сутки для поддержания нормального уровня. Важно помнить, что во время кровотечения (и тогда, когда оно возникает в результате операции) фаза уравнивания для каждого фактора свертываемости короче, чем обычно, так как в процессе свертывания факторы истощаются.

Дозировка F VIII и F IX сильно отличается в зависимости от того, лечение или профилактика какого кровоизлияния проводится, и предлагаемая дозировка, выраженная в единицах на килограмм веса тела, а также уровень фактора, который желательно достигнуть (выражен в процентах) в различных клинических ситуациях, даны в Таблице 4 на стр.16.

В среднем, единица F VIII на килограмм веса повышает уровень данного фактора в крови на 1,5%, а одна единица F IX повышает уровень этого фактора в крови на 0,9%.

Единица активности концентрированных факторов F VIII/ F IX равна активности 1 мл обычной плазмы и эквивалентна 100% активности. В общем, дозы фактора F IX должны быть больше, чем фактора F VIII в аналогичных клинических ситуациях (см. текст).

Доза, выбираемая для того или иного случая кровоизлияния, должна быть такой, чтобы оказывать незамедлительное действие в подобных случаях, как в соответствии с мнением врача, так и в соответствии с ощущениями пациента. Таким образом, дозировка будет меняться от одного пациента к другому, а также в зависимости от состояния сустава и степени тяжести кровоизлияния. Дозы ниже рекомендуемых могут быть эффективны только в том случае, если применяются на самых ранних сроках.

Таблица 4. Достаточный гемостатический уровень F VIII и F IX в различных клинических ситуациях и дозировка концентратов F VIII и F IX.

Клиническая ситуация	Необходимая концентрация плазмы % от плазмы, полученной из пула	Необходимая для гемостаза доза МЕ на кг веса тела
Гемартроз и незначительные гематомы	15-25	10-15
Тяжелые гемартрозы и значительные гематомы	30-60	20-35
Хирургическое вмешательство и кровотечения, угрожающие жизни	60-100	40-60

Повторное введение рекомендуемых доз в течение нескольких дней часто бывает нужным после значительной травмы или операции, а также после рассасывания обширной гематомы в мышечной ткани.

Лечение, вероятно, может также понадобиться для восстановления подвижности после кровотечений в суставе или мышце, чтобы процесс их реабилитации продвигался без повторных кровоизлияний.

При увеличении дозировки РСС, например, если это необходимо при оперативном вмешательстве, повышается риск тромбоза. Безопаснее, возможно, введение препарата меньшими дозами несколько раз в день. Антифибринолитическую терапию (Циклоапрон, Амикар) не следует проводить совместно с лечением РСС.

Если клиническая реакция на рекомендованную дозировку является неудовлетворительной, то это значит, что либо активность препарата неадекватна, либо образовались ингибиторы фактора (см. осложнения при лечении).

Ингибиторы образуются у 30% больных тяжелой формы гемофилии А и у меньшего числа больных гемофилией В. В ответ на терапию у разных больных выявляются отличающиеся уровни ингибиторов. Пациентов с низким уровнем ингибиторов можно лечить с большей, чем обычно рекомендуемая, дозой факторов.

Больные с высоким уровнем ингибитора фактора F VIII очень тяжело поддаются лечению, однако могут реагировать на введение ПСС и “активированный” концентрат фактора F IX, препарат, полученный из крови животных (свиной фактор F VIII) и другие активированные препараты (rVIIa).

Профилактическая (поддерживающая) терапия, проводимая на регулярной основе для избежания кровотечений, используется в некоторых странах, особенно для детей и подростков. Краткосрочная профилактика на основе регулярного введения препаратов, например, три раза в неделю в течение нескольких недель, часто используется для предотвращения повторного кровотечения в «сустав-мишень», особенно в период активной реабилитации, а также распространена при лечении хронического синовита, которому часто подвержены локти, колени и голеностопные суставы. Разовая профилактика может быть также полезна накануне единичного стрессового события, например, экзамен, путешествие или тренировка с необычной нагрузкой.

Перед оперативным вмешательством требуется тщательная подготовка, которая должна проводиться только в условиях больницы, где персонал имеет опыт безопасного осуществления процедур для больных гемофилией.

Перед операцией необходимо провести анализ на наличие у пациента ингибиторов. Чтобы оказывать помощь больному гемофилией во время операции и в пост операционный период необходимо значительное количество фактора. Уровень фактора необходимо будет поднимать более, чем до 60% и поддерживать достигнутый уровень, по крайней мере, в течение недели сразу после операции и на чуть более низком уровне до тех пор пока не наступит полное выздоровление. Дважды в день (для F VIII) и раз в день (для F IX) будет необходимо делать инъекции в период сразу же после операции. Для эффективной работы необходима лаборатория и соответствующий персонал для наблюдения за сдвигами в уровне фактора. При оперативном вмешательстве пациентам с легкой формой гемофилии требуется столько же заботы и внимания, сколько этого необходимо в случае с тяжелой гемофилией, помня, что любое осложнение обычно требует дополнительного лечения.

Антифибринолитические препараты, которые действуют, предотвращая естественное разрушение сформировавшихся сгустков крови, могут быть эффективным дополнением к заместительной терапии после удаления зубов, а также при открытых

ранах и меноррагии. Основной побочный эффект – тошнота. Два наиболее широко известных препарата - Amisag (эпсилонная аминокaproновая кислота) и Циклокапрон (транэксминовая кислота). Данные препараты не следует использовать одновременно с PCC, так как повышается риск тромбоэмболии.

Аспирин и аспириносодержащие препараты необходимо избегать, так как они имеют неблагоприятное влияние на тромбоциты. Другие препараты, которые известны своими побочными эффектами на тромбоциты, также следует использовать с большой осторожностью. Для лечения хронической боли возможно использовать нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIA), однако их необходимо принимать только после еды и применение следует прекращать, если появляются симптомы дискомфорта в эпигастральной области или кровоизлияний в желудочно-кишечном тракте.

Адекватное лечение позволяет больным даже гемофилией тяжелой степени проживать среднюю по продолжительности жизнь и быть способным полностью выполнять свою функцию в социуме.

В заключении, необходимо отметить, что краеугольным камнем лечения гемофилии является адекватные поставки безопасных и эффективных препаратов, которые необходимо вводить, как можно раньше, в случае кровоизлияний.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

Основные осложнения при лечении гемофилии относят к заражению вирусами, содержащимися в крови, и появлению ингибиторов.

Вирусы

Гепатит

У современных поколений заболевания печени встречаются довольно часто, и они могут быть вызваны вирусом гепатита В (HBV) с трехгранной поверхностью или без нее, вирус гепатита С (HCV), или вирусы гепатитов не-А и не-В. Осложнения варьируются от простых биохимических изменений до цирроза и гепатомы. Гепатит В за последнее время практически ликвидирован во многих странах путем выявления доноров крови с позитивным результатом тестов на антигены гепатита В и посредством иммунизации. Применение анализа на выявление гепатита С должно в дальнейшем сократить частоту заболеваний гепатитами не-А и не-В. Целью текущих процедур по ослаблению вирулентности микроорганизмов является полное исключение возможности передачи всех вирусов гепатита, а также более лабильного вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), который вызывает заболевание СПИДом. Тщательный анализ истории болезней донора, лабораторный скрининг и привлечение хорошо известных постоянных доноров значительно сократили риск применения

плазмы и криопреципитата. Усовершенствованная вирус-инактивация, процедуры по очистке препаратов и разработка рекомбинантных факторов сделали концентраты гораздо более безопасными. Вакцинация против гепатита В настоятельно рекомендуется всем больным гемофилией и членам их семей, если они еще не проходили вакцинацию. В настоящее время рекомендуется и вакцинация против гепатита А, так как отмечено, что передача данного вируса ассоциируется с переливанием концентратов факторов свертываемости крови.

ВИЧ-инфекция и СПИД

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был передан многим больным гемофилией во время переливания препаратов крови до того, как были разработаны тесты для доноров и технологии по вирусной очистке. Статистика заражения отмечает до 10% в европейских странах и до 70% больных тяжелой формой гемофилии в США, которые принимали курсы лечения до 1984 года. С 1991 года не было выявлено ни одного случая сероконверсии к антителам ВИЧ у пациентов, которые подвергаются лечению с 1987 года только препаратами, произведенными из плазмы тщательно проверенной на наличие вирусов донорской крови.

В настоящее время идентификация ВИЧ-инфекции проводится путем выявления антител и у доноров, и у реципиентов, хотя разработаны и другие более чувствительные контрольные системы.

Сбор и хранение серийных образцов плазмы от всех людей, проходивших лечение, является очень важным моментом в процессе определения статуса, а также для будущих сравнительных исследований инфекционного материала.

Если выявляется пациент с антителами ВИЧ-инфекции, рекомендуется проводить регулярные обследования раз в 3-6 месяцев, в зависимости от клинических показателей.

Необходимо предотвращать передачу вируса другим людям и тем, кто сексуально активен, следует дать соответствующие инструкции. Возможно, необходимо будет работать с культурными установками относительно использования презервативов. Требуется тщательный контроль использования одноразовых составляющих аппаратуры для внутривенного введения препаратов и инструктирование больных о необходимости избегать раны иглой. Использованные иглы необходимо размещать в соответствующие контейнеры и более не использовать, а если во время переливания проливается кровь, ее лучше всего обработать домашними средствами, содержащими хлор. Требуется строго соблюдать общеизвестные меры защиты, включая использование перчаток, когда происходит истечение любой жидкости из тела носителя ВИЧ.

Очень важно, чтобы среди персонала нашлись сочувствующие и понимающие сотрудники, способные обеспечить поддержку, обсуждение ежедневно возникающих проблем и снизить остроту чувства одиночества и изолированности, которые могут развиваться у больных ВИЧ-инфекцией и членов их семей. Кровоизлияния в сустав и другие виды кровотечений нужно продолжать лечить препаратами крови так же, как в случае с ВИЧ отрицательными больными гемофилией. Если стандартное лечение не дает какого-либо результата при лечении гемартрозов, необходимо предположить вероятность септического артрита. Перед инвазивными диагностическими процедурами, следует проводить профилактическое лечение концентратами факторов или DDAVP. Координацию врачебных мер требуется проводить под контролем персонала Центра по лечению гемофилии.

Детям необходимо проводить вакцинацию в соответствии со стандартной схемой, исключая БЦЖ. Лечение иммуноглобулином возможно в тех случаях, когда отмечено инфицирование ребенка такими заболеваниями, как ветряная оспа и корь.

Серия анализов по выявлению уровня лимфоцитов CD4 (T4) рекомендуется проводить для определения сроков начала антивирусной терапии. Необходима также профилактика пневмоцистной *carinii* пневмонии. Медицинскому персоналу необходимо проявлять особое внимание к неспецифическим симптомам (например, слабость, потеря веса), прямым нарушениям работы нервной системы (деменция, периферическая невропатия) опухолям (особенно лимфоузлов), а также условно-патогенным инфекциям (опоясывающий лишай у детей; ротовой, диссеминированный и орофарингеальный кандидоз, разновидности туберкулеза и другие бактериальные инфекции; Пневмоцистная каринии пневмония; криптококк и токсоплазмоз центральной нервной системы; инфекция цитомегаловируса, криптоспоридиоз кишечника). Лечение данных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию, необходимо выполнять при консультации других соответствующих специалистов, включая врачей-инфекционистов, а пациенты должны иметь возможность лечиться наилучшим препаратом зидовудином (AZT) и др., а также наилучшими препаратами для лечения опухолей, условно-патогенных инфекций и других осложнений при ВИЧ-инфекции. Два осложнения имеют особое значение при заболевании гемофилией – высокая частота заболевания септическим артритом и остеомиелитом, а также дополнительный риск кровотечений, так как ВИЧ-инфекция вызывает тромбоцитопению. Клиническое течение, включая реакцию на антивирусные препараты, такое же, как и у других групп населения, зараженных ВИЧ-инфекцией.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛА

Риск инфицирования ВИЧ и другими вирусами, содержащимися в крови, на рабочем месте очень низок. Однако, весь персонал и родственники, которые имеют дело с

кровью и препаратами крови и обеспечивают уход за больным должны соблюдать правила безопасности. Это включает использование перчаток и защитной одежды, когда это необходимо. Ранения иглой имеют самый высокий риск заражения (около 0,4%), и иглы необходимо держать с особой предосторожностью: их не следует сгибать, повторно пытаться надеть на них колпачок, не снимать колпачок до тех пор, пока в этом не будет необходимости. В рамках больницы следует организовать обучающие программы для персонала по мерам предосторожности, и обеспечить персонал необходимыми защитными средствами. Тем, кто работает с больными гемофилией необходимо пройти вакцинацию от гепатита А и В, если они еще ее не проходили.

ИНГИБИТОРЫ (АНТИТЕЛА)

Специфические ингибиторы развиваются у почти 30% всех больных тяжелой формой недостаточности F VIII и у 2-3% страдающих тяжелой формой недостаточности F IX. Ингибиторы представляют собой антитела, которые разрушают вводимые в концентратах F VIII и F IX, что значительно затрудняет лечение. Ингибиторы могут развиваться у больного гемофилией в любом возрасте, и должны быть особым образом выявлены, если стандартная терапия не дает результатов, а также их уровень необходимо контролировать перед каждой операцией, включая удаление зубов. У больных гемофилией с ингибиторной формой не выявлено склонности к кровотечениям больше, чем у остальных, однако лечение представляет больше трудностей (см. также раздел «Лечение»). Недавно был разработан подход, который помогает индуцировать толерантность к F VIII, - при этом часто ежедневно вводится F VIII иногда в сочетании с иммунодепрессантами. Успешность подобного лечения достигается после нескольких недель или даже месяцев.

ТРОМБОЗ

Данное явление было описано у больных после использования больших доз концентратов фактора F IX (PCC), например, при оперативном вмешательстве или у тех, кто страдает заболеваниями печени. Антифибринолитическая терапия противопоказана, если используются препараты фактора IX. В настоящее время еще рано говорить о вероятности развития тромбоза у больных, которых будут лечить более очищенными препаратами фактора IX.

ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергическая реакция любой степени тяжести может проявляться после любого введенного препарата, однако, это более характерно в ситуации после введения плазмы или криопреципитата. Антигистаминные средства можно давать в профилактических целях, в тяжелых случаях можно рекомендовать адреналин и стероиды. При использовании плазмы возможна передозировка, введение препарата в больших количествах может вызывать гемолиз у больных с группой крови А или В. В этом случае при замещении эритроцитов необходимо использовать в переливании кровь группы О.

ОБЩИЙ УХОД ЗА БОЛЬНЫМ ГЕМОФИЛИЕЙ

Оптимальная помощь при заболевании гемофилией может быть обеспечена лишь при полидисциплинарном подходе, включающем самоведение препаратов под руководством персонала и лечение на дому. Всесторонняя централизованная помощь обеспечивает больным с редким заболеванием лечение специально подготовленными экспертами в данной области, которые оказывают наиболее эффективную для данной категории больных помощь. Такой подход позволяет решить многие проблемы на базе амбулаторного лечения, что сокращает стоимость лечения гемофилии, помогает интегрировать больных гемофилией в общество полноценными функциональными членами.

Персонал всесторонней помощи больным гемофилией обычно включает педиатра или терапевта, гематолога, медсестру, хирурга-ортопеда, зубного врача, физиотерапевта и социального работника. Медсестра вместе с заведующим центром занимается приемом сообщений по телефону, ежедневными организационными проблемами, курирует больных, получающих лечение на дому и отвечает за образовательные программы для пациентов, родителей и медицинского персонала по улучшению помощи больным гемофилией.

В идеале, центр лечения гемофилии необходимо размещать в рамках более крупной клиники широкого профиля, чтобы иметь необходимую базу оборудования и специалистов в более узких областях. Подобные центры должны вести конфиденциальный регистр людей с различными заболеваниями крови для местного пользования, а также и на уровне государства, для выявления тех, кто представляет по данным заболеваниям группу риска, для обеспечения информации в структуры, планирующие обеспечение терапевтических потребностей в будущем.

Пациентам необходимо проходить в центрах лечения гемофилии регулярные осмотры, в зависимости от клинической картины их заболеваний. Например, ВИЧ-инфицированным пациентам следует проходить осмотр каждые три месяца, больные с менее сложной клиникой – ежегодно. Регулярные осмотры включают осмотр тела с

целью оценки костно-мышечной системы и подвижности суставов, обсуждение схемы использования лечебных препаратов и ее эффективности, осмотр зубов, обсуждение проблем профессиональной занятости и других социально-психологических вопросов. Лабораторные исследования должны включать серологический анализ при заболеваниях гепатитом и оценку функционирования печени. Тесты на антитела к ВИЧ-инфекции необходимо проводить регулярно у тех больных, которые ранее давали негативный результат, а позднее лечились препаратами крови. Для ВИЧ-позитивных пациентов необходимо оценить уровень лимфоцитов CD4 (T4).

На совместных заседаниях персонал центра должен распределить больных гемофилией по группам и закрепить за данными группами, ответственных врачей, принимающих решения относительно стратегии лечения того или иного пациента, а также поддерживающих тесный контакт с терапевтами, которые принимают этих пациентов по месту жительства, чтобы осуществлять консультативную помощь. Необходимо поощрять у пациентов профилактику своего здоровья, в частности, относительно состояния их зубов, чтобы можно было избегать основных «ловушек» для больных гемофилией во время инвазивного зубоврачебного вмешательства, что влечет за собой дополнительные расходы на пребывание в стационаре и применений дополнительного количества препаратов.

Поддержание физической формы имеет важное значение в профилактике кровотечений и совместно с физиотерапевтом можно разрабатывать индивидуальные программы по поддержанию физического здоровья на оборудовании той клиники, в рамках которой создан центр лечения гемофилии. Необходимо поощрять занятия спортом у больных гемофилией. Особенно рекомендуется плавание. Противопоказаны бокс, регби и футбол в связи с повышенным риском травмирования головы и шеи.

Введение лечения на дому и обучение больных гемофилией самостоятельному введению препаратов значительно облегчили стиль жизни их семей в положительную сторону, а возможность, как можно раньше оказывать помощь сократила число и тяжесть остаточных явлений в суставах и других местах кровоизлияний. Однако, лечение на дому не может заместить всестороннюю помощь при лечении гемофилии. Постоянное образование больных, их семей и местных врачей, отслеживание истории болезней и регулярные осмотры разных специалистов являются необходимым условием достаточной помощи больным гемофилией.

Хорошо разработанная система курирования лечения того или иного больного может значительно сократить загруженность центра лечения гемофилии, позволяя персоналу сконцентрироваться на вопросах постоянного повышения квалификации и образования семей со случаями гемофилии в истории, а также на оказании помощи больным с разного рода осложнениями, как, например, с ВИЧ-инфицированными через

переливание препаратов, лечение которых интегрировано в систему всесторонней помощи больным гемофилией.

В тех регионах, где не существует центров лечения гемофилии, очень важно, если найдется один из врачей местной больницы или поликлиники, который пройдет специальную подготовку и организует долгосрочную систему помощи для пациентов с заболеваниями крови. Таким же образом группа врачей может создать группу экспертов, проводящих регулярные консультативные встречи, ведущих местный регистр больных с заболеваниями крови и истории их болезней. К тому же, данные группы могут получать консультации в специализированных центрах лечения гемофилии, чтобы повышать свою квалификацию по оказанию помощи семьям больных гемофилией в регионе.

ГЕМОФИЛИЯ И СЕМЬЯ

Проблемы гемофилии касаются всех членов семьи. Матери часто чувствуют себя ответственными за то, что случилось с их сыновьями, зная о своей роли в передаче гена гемофилии по наследству. Нерешенная проблема чувства вины ведет к тому, что они начинают чрезмерно опекать ребенка. Некоторые отцы с трудом могут принять диагноз, хотя другие берут на себя основную ответственность по уходу за своими детьми. Негативные взаимоотношения между супругами, а также между родителями и ребенком могут вызывать у ребенка чувство отверженности и изолированности. Специалисты в области гемофилии должны признать и постоянно принимать во внимание то, какое психо-социальное влияние оказывает данное заболевание и его осложнения на родителей, братьев и сестер болеющего ребенка, а также на других членов семьи. Всесторонняя помощь при гемофилии в настоящее время направлена на решение проблем всей семьи больного гемофилией в целом, особенно, если течение заболевания осложнено гепатитом С, ВИЧ-инфекцией и опасностью развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), на что большей частью направлены усилия врачей центров лечения гемофилии. Если поставлен диагноз гемофилии, необходимо постоянно поддерживать контакт со всей семьей и обеспечивать врачебный контроль. Для выявления носителей и проведение анализа ДНК в пренатальный период потребуются привлечь сестер больного гемофилией и других родственников. Социальный работник может оказать большую помощь в выявлении ситуаций, вызывающих стресс в семье больного гемофилией, обеспечивая психо-социальную поддержку и консультирование (см.также «Гемофилия: информация для семьи больного»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофилия является наследственным заболеванием, которое требует медицинского контроля в течение всей жизни больного. Лечение осуществляется с целью максимально снизить риск инвалидности, продлить жизнь, создать условия для социального и физического благосостояния больных и помочь пациентам как можно полнее раскрыть свой жизненный потенциал. Краеугольным камнем лечения гемофилии является адекватная поставка безопасных и действенных препаратов, которые должны вводиться на самых ранних стадиях кровоизлияний.

За последние 30 лет удалось достичь многие из поставленных целей при организации лечения гемофилии благодаря новым достижениям в технологии изготовления препаратов и осуществлению принципа всесторонности помощи при гемофилии. ВИЧ-инфекция до сих пор оказывает влияние на сообщество людей, страдающих гемофилией, особенно в развитых странах, однако постоянная работа над лучшей очисткой препаратов крови от вирусов делает их все более безопасными. Достижения молекулярной биологии и технологии рекомбинантной ДНК позволили разработать синтетический концентрат фактора свертываемости крови, проводить более точное выявление носителей заболевания и пренатальную диагностику, а также позволили надеяться, что в будущем генная терапия решит проблему гемофилии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

«Рекомендации по разработке национальной программы оказания помощи больным гемофилией»

Текст ВФГ, 1996 (WHO/HGN/WFH/GL96.1)