

## Рекомендации к разработке национальной программы по гемофилии

Программа по генетике человека  
Всемирная организация здравоохранения

Всемирная федерация гемофилии

Вторая страница обложки

© ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 1996

Это издание формально не является публикацией Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), однако авторское право принадлежит Организации. Документ можно свободно пересказывать, печатать отрывками, воспроизводить в полном объеме и переводить на иностранные языки частично или полностью, но не для продажи или использования в коммерческих целях.

За точку зрения, выраженную в этом документе, ответственность несут только авторы, имена которых указаны на обложке.

Рекомендации к разработке национальной программы по гемофилии

Подготовлено

Д-ром медицины Питером Джоунзом, Консультативный центр гемофилии Ньюкасла-на  
Тайне (Великобритания)

По заказу

Всемирной федерации гемофилии

совместно с Всемирной организацией здравоохранения

Д-р Виктор Бульенков

Программа генетики человека

Подразделение неинфекционных заболеваний

Женева

Швейцария

## **ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО**

Как ответственный за реализацию программы генетики человека Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), я имею честь сообщить вам, что ВОЗ заинтересована в сотрудничестве с Всемирной федерации гемофилии (ВФГ).

За последние десять лет ВОЗ осуществила ряд программ по сбору и обработке информации о распространении знаний из области генетики в обществе. Программы по решению проблем людей с наиболее распространенными наследственными состояниями организма, такими как талассемия, гемофилия и, были созданы с целью разработать подходы к контролю подобных состояний и ввести их в существующую систему медицинской помощи. Наш опыт показал, что любая современная программа поддержки человека с наследственным заболеванием должна быть основана на всестороннем подходе, который включает диагностику, консультации, возможное лечение и профилактические мероприятия. В таком контексте гемофилию можно рассматривать, как одно из наследственных состояний, которое можно контролировать наиболее успешно.

Учитывая тот факт, что гемофилия является наследственным широко распространенным в мире заболеванием, ВОЗ обращает пристальное внимание на те, проблемы, которые связаны с заболеванием и отражает их в программе по генетике человека. Очевидно, что успешная разработка любой программы оказания помощи нуждающимся, возможна только при тесном сотрудничестве всех заинтересованных институтов, международных организаций и правительственных органов. Чтобы углубить информированность общества и специалистов о проблемах гемофилии и распространить это знание на международном уровне, ВОЗ сотрудничает с ВФГ и поддерживает во всех странах программы оказания всесторонней помощи при гемофилии. Я уверен, что совместными усилиями удастся выявить и применить все возможные стратегии контроля состояния человека с гемофилией. Информация о результатах новейших исследований, практического опыта и потребностей семей с гемофилией постоянно обновляется и обсуждается на совместных встречах. Это руководство не является исключением и представляет новейший опыт совместной работы ВОЗ и ВФГ. Я выражаю особые поздравления автору за его выдающиеся усилия по разработке этого руководства.

Я хотел бы призвать всех, кто работает над решением проблем людей с гемофилией, самих ли пациентов, членов их семей, медицинских работников или представителей органов здравоохранения, объединиться в работе над решением вопросов, связанных с гемофилией и другими заболеваниями крови.

*Д-р Виктор Бульенков, ВОЗ*

## СОДЕРЖАНИЕ

	<u>Страница</u>
1. Введение.....	1
2. Основы современного лечения.....	4
3. Выявление носителей.....	11
4. Диагностическая консультация.....	13
5. Лабораторные исследования, наблюдение за течением гемофилии.....	18
6. Основы лечения гемофилии.....	22
7. Лечебные препараты.....	24
8. Ингибиторы факторов VIII или IX.....	30
9. Социальная и психологическая поддержка.....	34
10. Наблюдение пациентов с гемофилией.....	40
11. Профилактика гемофилии: выявление носителей и пренатальная диагностика.....	43
12. Центры гемофилии.....	49
13. Аудит организаций, оказывающих помощь при гемофилии.....	55
14. Общие рекомендации.....	61
15. Благодарность.....	63
16. Список рекомендуемой литературы и публикаций ВФГ.....	64
17. Глоссарий.....	66
Приложение 1 Всемирная федерация гемофилии.....	69
Приложение 2 Хранение крови для анализа ДНК.....	75

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нарушения свертываемости крови представляют огромную проблему для органов здравоохранения и социальной защиты. Эти нарушения поддаются лечению даже в их самой тяжелой форме. Если заболевания не лечить, то это ведет к хроническим состояниям и инвалидности еще до того, как человек становится взрослым, а также к ранней смерти. Адекватное лечение стоит дорого, однако, неадекватное лечение обходится еще дороже, как для самого пациента и его семьи, так и для общества.

Наиболее распространенным из таких заболеваний является гемофилия А, или недостаток фактора свертываемости VIII. Гемофилия В, или недостаточность фактора свертываемости крови IX (иногда известна как болезнь Кристмаса – по имени первого пациента, случай которого был описан), встречается в пять раз реже, чем гемофилия А. Заболевания передаются по наследству, а рецессивный ген связан с полом человека, передающего поврежденный ген с X-хромосомой. Отдельные случаи недостаточности других факторов свертываемости крови менее распространены, так как рецессивные гены наследуются с неполовыми хромосомами, т.е. в данном случае оба родителя несут поврежденный ген. Нарушение, называемое болезнью фон Виллебранда, при котором повреждена молекула фактора VIII, обычно наследуется по доминантному типу, вероятно, поэтому наиболее распространено, однако, оно менее тяжелое в сравнении с другими нарушениями свертываемости крови.

Гемофилия А проявляется у 1 человека из 10 000 населения. В тяжелой форме (при уровне фактора VIII менее 1%) она проявляется у 1 человека из 16 000. Географические, этнические и расовые факторы не влияют на частотность гемофилии А и В. Подсчитано, что с тяжелой и средней формой гемофилии А в мире должно быть около 350 000 человек, а с тяжелой и средней формой гемофилии В – около 70 000.

Учитывая редкость заболевания, можно предположить, насколько может быть слабо организовано или не организовано его лечение в странах, где существуют проблемы с голодом и распространенностью инфекций, а так же там, где здравоохранение и социальная защита не являются приоритетными направлениями государственного финансирования. Однако, как на уровне одного человека, так и на уровне общества, необходимо признать, что гемофилия требует лечения, и это важно,

- как для отдельного человека, так как страдания и потеря способности зарабатывать на жизнь усугубляются при отсутствии лечения;
- так и для общества, потому что организация ухода за человеком с гемофилией может стать образцом при работе со многими другими хроническими заболеваниями.

Данное руководство было создано на основе программ Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), чтобы помочь заинтересованным в решении проблемы семьям во всем мире. Обсуждение материалов проходило на совместных заседаниях ВФГ и ВОЗ. ВФГ признает, что разработанное лечение гемофилии в настоящее время доступно только 20% людей с тяжелой формой нарушения свертываемости крови и только в развитых странах. Таким образом, есть цель – сделать все возможное, чтобы помочь коллегам и пациентам в развивающихся странах добиться безопасного и эффективного лечения. В руководстве изложены основные идеи, которые могут помочь в создании общественной национальной организации и активизации ее поддерживающей функции. Руководство не заменяет все остальные публикации ВФГ по гемофилии. Особенно для тех, кого интересует руководство по организации лечения пациентов, рекомендуем отчет о Совестном заседании ВОЗ и ВФГ по вопросам контроля гемофилии – Современное лечение гемофилии, 1994, на который есть ссылка на странице 65.

Стр.4

## 2. ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Гемофилия – это наследственное нарушение свертываемости крови. Тяжесть нарушения зависит от уровня активности свертывающих факторов VIII или IX в кровотоке.

Активность определяется небольшим количеством белковых соединений, образующихся в печени и циркулирующих в кровотоке. Люди с тяжелой формой гемофилии имеют менее, чем 1% активности<sup>1</sup>, и подвержены частым обильным кровотечениям. Люди с активностью в диапазоне от 1 до 5% имеют гемофилию средней тяжести, при активности более 5% гемофилия – легкой формы. В норме активность факторов VIII и IX оставляет от 50 до 200% (5-20 МЕ/дл) со средним значение – 100% свертывающей активности.

Уровень факторов VIII и IX у носители гемофилии часто ниже нормы. У таких женщин существует риск нарушения гемостаза во время оперативного вмешательства или удаления зубов, если не проводить специализированного лечения; иногда у них наблюдается меноррагия.

Уровень фактора свертываемости крови обычно определяет клиническую картину степени тяжести гемофилии. Люди с тяжелой формой страдают спонтанными кровотечениями в суставы и мышечные ткани. У людей с гемофилией средней тяжести наблюдаются кровотечения после различного рода травм, при легкой форме нарушения свертываемости крови проблемы возникают обычно после значительного хирургического вмешательства или тяжелой травмы. Однако, очень важно знать, что степень тяжести заболевания не

---

<sup>1</sup> измеряется также 1 международной единицей на децилитр (МЕ/дл)

всегда является надежным критерием для выбора способов профилактики кровотечений и их лечения.

Если произошло хотя бы одно кровоизлияние, то человеку с легкой формой гемофилии нужно оказывать такое же пристальное внимание, чтобы нормализовать его гемостаз,

Стр.5

как и пациенту с тяжелой формой.

При гемофилии кровоизлияние может произойти в любое время суток. Объем первоначальной кровопотери зависит от тяжести травмы, но если не проводить лечения, то оно будет еще и продолжительным. Если не лечить открытое кровотечение (например, из открыто раны или кишечника), то это может в конечном итоге привести к обескровливанию пациента. Кровоизлияние в закрытое пространство (внутри черепа, синовиальных суставов, крупных массивов мышечной ткани) прекратится только в том случае, если давление, создаваемое окружающими тканями, равно или превышает давление, создаваемой излитой кровью. Кровоизлияния в суставы и мышцы постоянно повторяются. Обычно у человека с тяжелой формой гемофилии А и В отмечается в среднем около 35 кровоизлияний в год, однако у некоторых это происходит ежедневно. Частота кровотечений увеличивается в тех тканях, в которых уже было кровоизлияние, и его не лечили. У людей с гемофилией В кровотечения случаются реже, чем описано выше. Острая боль является непосредственным результатом кровоизлияния в сустав или мышечную ткань, если лечение не было начато сразу. Лучше всего с болью можно справиться, если сразу же начать лечение кровоизлияния. Препараты, содержащие аспирин противопоказаны, так как усиливают тенденцию к кровоточивости, оказывая отрицательное действие на функцию тромбоцитов. Таким же образом нестероидные противовоспалительные препараты могут провоцировать кровотечения, особенно в желудочно-кишечном тракте. Повторяющиеся кровотечения в один и тот же сустав, в конце концов, приводят к его повреждению и развивается хронический болезненный артрит, что ведет к инвалидности. При таком артрите сустав не поддается восстанавливающему лечению, а функциональное нарушение и болезненность преодолеваются только путем длительной реконструктивной операцией.

Стр.6

Следовательно, человеку с тяжелой формой гемофилии требуется, прежде всего:

- точная диагностика, выявляющая недостающий фактор свертываемости крови, и его уровень активности;
- возможность начать лечение при кровотечении в любое время суток.

## Лечение

Лечение гемофилических кровотечений оказывает прямое действие. Адекватное количество замещающего фактора свертываемости крови восстанавливает гемостатическую реакцию человека до нормального уровня, и кровотечение останавливается обычным путем. Чем раньше начато лечение, тем меньше вероятность того, что кровотечение будет прогрессировать. Если лечение не поступает вовремя, то кровотечение становится продолжительным, что усиливает поражение тканей и увеличивает кровоизлияния. Таким образом, лечение, начатое на самых ранних этапах, предотвращает развитие недееспособности пациента и экономит средства, так как повторное лечение, вероятнее всего не понадобится.

Фактор VIII и IX невозможно вводить через ЖКТ или подкожно. Лечение проводится только внутривенно. Факторы свертываемости крови извлекают из здоровой плазмы донорской крови. Для приготовления препаратов требуется:

- безопасное получение крови у здоровых доноров;
- проверка каждой порции донорской крови на носительство известных патогенных вирусов, особенно, таких как вируса гепатита и СПИД 1 и 2;
- быстрая и квалифицированная переработка крови, в результате которой консервируется содержащийся в ней фактор свертываемости и повышается возможность получить его наибольшее количество на выходе;

стр.7

- антивирусные технологии, обеспечивающие высокую очистку конечного продукта от передаваемых через кровь инфекций.

Недавнее открытие молекулярного строения факторов VIII и IX позволило разработать продукт генной инженерии, для приготовления которого используется метод рекомбинантной ДНК. Когда-нибудь препараты, изготавливаемые из плазмы человека, будут вытеснены рекомбинантными концентратами факторов свертываемости крови.

## Домашнее лечение и профилактика

Самый удобный вариант – если препарат вводит себе сам пациент или кто-то из специально обученных родственников. Таким образом, можно обеспечить, чтобы лечение было начато, как можно раньше, и сэкономить средства, которые, в противном случае, затрачиваются, чтобы организовать лечение в амбулаторных условиях. Так, например, подростку с тяжелой формой гемофилии А, который весит 50 кг, требуется 35 000 единиц фактора VIII в год, чтобы лечить его кровотечения (35 кровоизлияний требуют 1000 единиц фактора VIII, если лечение начато на самых ранних этапах). Если у ребенка хронический артрит, то эта цифра будет больше (см. также стр.39).

Альтернативой лечению, которое называется «по требованию» или «кризисное», является терапия, которая направлена на предотвращение кровоизлияний, так как обеспечивает нормальный уровень фактора свертываемости в крови пациента постоянно. Это называется профилактика. Описание различных форм лечения гемофилии дано на следующей странице в Таблице 1.

Таблица 1. Виды лечения

Домашнее лечение	Внутривенное введение фактора свертываемости крови вне амбулаторных условий и без наблюдения медицинского персонала
Лечение «по требованию»/ «кризисное»	Препараты факторов свертываемости крови вводятся, как при домашнем лечении, при первых признаках кровотечения
Профилактика	Препараты вводятся «заранее» для предотвращения кровотечения
Единовременная профилактика	Препарат вводится накануне какого-либо события, в процессе которого высока вероятность кровоизлияния
Профилактика на ограниченный период	Регулярное введение препарата проводится в ограниченный период времени, чтобы снизить частоту кровоизлияний
Длительная (постоянная) профилактика	Препарат вводится регулярно, чтобы предотвращать кровотечения и артропатию

Очевидно, что обходится дороже и рассчитана на длительное время, «кризисное» лечение проводится в более короткие сроки и обходится дешевле. Однако, в отношении предотвращения инвалидности и сохранения здоровья во взрослом возрасте преимущества профилактического лечения во многом перевешивают достоинства более краткосрочного и дешевого лечения по требованию. Это особенно заметно в работе с пациентами с гемофилией В. Им требуется введение фактора IX лишь один или два раза в неделю, чтобы предотвращать спонтанные кровотечения. Это возможно, в связи с тем, что у фактора IX период полураспада в кровотоке больше, чем у фактора VIII. Пациентам с гемофилией А для профилактики кровоизлияний требуется введение фактора VIII три раза в неделю, обычно, в понедельник, среду и пятницу, что гораздо легче запомнить, чем в тех случаях, когда все время предписываются разные дни. Структурированный подход к организации работы с гемофилией может помочь удовлетворить потребности широкой группы людей с другими нарушениями здоровья. Такой подход помогает так же выгоднее распределить в особых областях здравоохранения ограниченные ресурсы, как персонала, так и

финансирования. Безопасная и эффективная система банков крови может обслуживать все сообщество, а не только немногочисленную группу людей с гемофилией. Таким же образом создание лаборатории, где можно выполнять анализ коагуляции крови может помогать всем, у кого возникает нарушение гемостаза, например, после хирургического вмешательства, обширной травмы или во время родов, а также и для людей с гемофилией. Разнообразной может быть и польза от развития научно-практической сферы. Например, физиотерапевты, специализирующиеся на оказании помощи людям с хроническими нарушениями функции костно-мышечных систем, или ученые, ведущие исследования в области генетики. Если ежедневному уходу за человеком с гемофилией обучаются специалисты из числа сестер, физиотерапевтов, других парамедиков или членов семьи этого человека, это позволяет экономить ресурсы, которые уходят на оплату ежедневной работы врача.

#### Меры предосторожности при гемофилии

Аспирин (АСК) строго противопоказан любому человеку с нарушениями крови. Аспирин плохо влияет на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудка, что может приводить к гематемезису (рвота с кровью).

Нестероидные противовоспалительные препараты (применяемые для лечения артрита, например) необходимо применять при гемофилии осторожно, так как они могут влиять на организм так же, как и аспирин. Их необходимо применять только после еды, а если желудок начинает плохо работать, то прекращать их прием.

Противопоказаны внутримышечные инъекции, так как они могут спровоцировать тяжелые внутримышечные кровоизлияния с последующим образованием кисты или фиброидных шрамов. Предпочтительнее людям с гемофилией вводить препараты орально, ректально, подкожно или внутривенно.

Обычно иммунизация проводится внутримышечно, тогда безопаснее придавить место инъекции пальцем в течение пяти минут, однако, удобнее, если прививки будут сделаны подкожно. Если после прививки образовалась гематома, то, возможно, понадобится заместительная терапия.

При гемофилии необходимо поощрять физическую активность и занятия спортом, так как признано, что развитая костно-мышечная система предотвращает кровотечения.

Необходимо отказываться только от тех видов спорта, которые могут привести к травме головы, как, например, футбол или регби.

## 2. ВЫЯВЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ГЕМОФИЛИИ

Одна треть случаев гемофилии выявляется в семьях, в истории которых не было прецедентов. Принято считать, что это происходит по причине генной мутации.

Если в истории семьи есть случаи гемофилии, особенно тяжелой формы, то нужно предпринять меры, чтобы выявить носителя среди женщин этой семьи. Носитель определяется по анализу свертываемости крови разных членов семьи, а наиболее точно по анализу ДНК. Очень важно собрать кровь для анализа ДНК у основных членов семьи до того, как кто-нибудь умрет. Для этого кровь можно поместить в хранилище для анализа позднее. Руководство по хранению крови для анализа ДНК описано в Приложении 2. Если женщина знает, что она носитель тяжелой формы гемофилии, для нее существует определенный выбор. Возможно, провести диагностику эмбриона перед имплантацией в случае зачатия в пробирке, анализ хорионических ворсинок по технологии ДНК, анализ свертываемости крови при фетоскопии или провести амниоцентез (пункцию плодного пузыря).

Одна треть носителей гемофилии имеют уровень фактора свертываемости крови ниже нормы и таким образом подвергаются опасности чрезмерного кровотечения после травмы, хирургической операции или удаления зуба. В таких случаях носителям гемофилии А не требуется замещение фактора VIII, так как женщины хорошо реагируют на десмопрессин (DDAVP). Во время беременности уровень фактора VIII повышается естественным образом. Носителям гемофилии В с низким уровнем фактора требуется заместительная терапия, при этом вводится очищенный от вирусов препарат фактора IX.

### Проявление гемофилии

Тяжелая форма гемофилии проявляется в первый же год выпуклыми необычного цвета и размера синяками или продолжительными кровотечениями, часто от небольших повреждений во рту. Для уточнения диагноза требуется лабораторное исследование.

Иногда кровотечение возникает после обрезания, что может привести к смерти младенца. Гемофилия средней или слабой формы тяжести может впервые проявиться после операции или удаления зуба, когда возникают длительные или вторичные кровоизлияния. Иногда в данных случаях возможна тромбопатия после употребления аспирина – следует провести лабораторный анализ.

Необходимо сразу же уточнять диагноз, так как в случае гемофилии А или В необходимо приступить к соответствующему лечению.

### 3. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Первый шаг в диагностике – это тщательный сбор информации по клинической истории. У людей с тяжелой или средней формой гемофилии обычно в прошлом есть явные случаи образования необычных гематом или возникновения продолжительных кровотечений после травмы. Пациенты со слабой формой гемофилии могут жаловаться лишь на необычные кровотечения после операционного вмешательства.

Далее представлен образец сбора информации о пациенте от него самого или его/ее родителей. Текст можно вводить в компьютер полностью, чтобы проводить в дальнейшем сравнительный анализ, а на бумаге врач может отмечать то, что соответствует каждому случаю, «галочкой»



## 2. Образования пурпуры

- 2.1 Образовывалась 1 Не образовывалась 2 *Были у Вас образования красных пятнышек, похожие на сыпь, которые исчезали, меняясь в цвете, как синяки?*
- 2.2 Места образования:
- 2.3 Поставленные диагнозы:

## 3. Носовых кровотечений

- 3.1 Чрезмерные 1 Время от времени 2 *Носовые кровотечения могут у любого человека сопровождать простуду.*
- 3.2 Длительность:
- 3.3 Поставленные диагнозы:

*Стр.15*

## 4. Желудочных кровотечений

- 4.1 Гематемезис 1 Не было 2 *У Вас была когда-нибудь рвота или стул с кровью.*
- 4.2 Стул с кровью
- 4.3 Поставленные диагнозы:

## 5. Гематурии/ гемаспермии

- 5.1 Было 1 Не было 2
- 5.2 Поставленные диагнозы:

**6. Заболевания суставов** (особенно коленного, локтевого, голеностопного)

- 6.1 Сопутствовало опухание 1 Любый человек со слабыми суставами  
Опухания не было 2 может описывать свои ощущения, как будто у него «двойные суставы», в таких случаях обычно нарушен белок соединительной ткани (коллаген), это состояние наследуется и называется синдромом Элерса-Данлоса. У них тоже легко образуются гематомы.
- 6.2 Слабые суставы 1 Суставы в норме 2

**РЕАКЦИЯ НА ВОЗДЕЙСТВИЯ, УГРОЖАЮЩИЕ ГЕМОСТАЗУ**

**7. Разрыв тканей**

- 7.1 Было 1 Не было 2
- 7.2 Продолжительное или вторичное кровоизлияние 1  
Без продолжительного или вторичного кровоизлияния 2
- 7.3 Заживление раны вне нормы 1 Нормальное 2

**8. Удаление зубов**

- 8.1 Было 1 Не было 2
- 8.2 Кровотечение после удаления:  
Продолжительное или вторичное кровоизлияние 1  
В норме 2

8.3 Если с осложнениями – это бывает после каждого удаления зуба?

Да 1

Нет 2

8.4 Подробное описание любого гемостатического лечения:

### **9. Хирургическое вмешательство**

9.1 Было 1 Не было 2 *Особенно расспросите об  
операции обрезания и  
удаления гланд*

9.2 Подробнее о хирургических вмешательствах:

9.3 Продолжительное или вторичное кровоизлияние 1  
В норме 2

9.4 Гематома в районе раны или расхождение швов 1  
Заживление в норме 2

### **10. Лечение медикаментами**

10.1 Применение аспирина 1 Аспирин не применялся 2

10.2 Употребление других препаратов, включая нестероидные и  
противовоспалительные:

## **ГИНЕКОЛОГИЯ/ БЕРЕМЕННОСТЬ**

11.1 Относится к данному пациенту 1 Не относится 2

11.2 Обильная менструация 1 Слабая/ в норме 2

11.3 Кровотечения после менопаузы 1 Не было 2

11.4 Есть беременность 1 Не беременна 2

Если беременна, срок последних месячных (СПМ):

11.5 Количество предыдущих беременностей:

11.6 Кровотечения в послеродовой период 1

Состояние после родов в норме 2

11.7 Используемые методы контрацепции:

#### **ИНФОРМАЦИЯ О ТРАНСФУЗИЯХ**

12.1 Трансфузии были 1 Не было 2

12.2 Подробности о трансфузиях, включая дату. *Обсудите анализы крови на наличие инфекций, передаваемых через кровь.*

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**

13.1 Да 1 Нет 2

13.2 Подробнее:

13.3 Сведения о вакцинации Гепатит А Да 1 Нет 2

Гепатит В Да 1 Нет 2

#### **СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ В СЕМЬЕ**

14.1 Случаи есть 1 Не было 2

14.2 Если есть, то нарисуйте семейное древо

Отметьте подробности о болеющих или болевших родственниках и степень родства с пациентом

## **ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ**

Есть ли нарушения

Да 1

Нет 2

15.1 Телеангиэктазия (локальное чрезмерное расширение мелких сосудов)

15.2 Нарушения в образовании гематом

15.3 Пурпура

15.4 Гемартроз

15.5 Другое

### **5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТОВ**

Многие анализы, которые требуется проводить для диагностики и лечения наследственных заболеваний крови, проводятся в обычных лабораториях, которые ежедневно обслуживают всех, у кого возникают проблемы с кровью, в т.ч. и тех, у кого нарушена ее свертываемость. Некоторые более сложные тесты проводятся по более сложным методикам и их можно проводить только в условиях крупных медицинских центров. Очень важно при проведении анализа свертываемости крови придерживаться национального или местного стандарта, а также осуществлять контроль качества тестирования.

Всемирная Федерация Гемофилии разработала предложения в помощь лабораториям, обслуживающим пациентов с гемофилией (Peake и др., 1995). Авторы подчеркивают важность тесного взаимодействия и сотрудничества между такими лабораториями, а также роль развитых лабораторий в подготовке и повышения квалификации кадров для развивающихся центров.

Чтобы обеспечить многопрофильную экспертизу и соответствующие ресурсы.

Предлагается создавать лаборатории трех типов:

### Стандартная коагуляционная лаборатория

Стандартная коагуляционная лаборатория должна иметь возможность определять следующие параметры:

- время кровотечения
- количество тромбоцитов
- агрегация тромбоцитов
- ретракция кровяного сгустка
- протромбиновый индекс (по Квику) – ПИ
- АЧПВ (активированное частично протромбиновое время)
- коррекционные тесты с использованием ПИ и АЧПВ
- активность фактора VIII
- активность фактора IX
- фибриноген
- ингибиторы

Обратите внимание, что время свертывания крови (ВСК) не является надежным показателем состояния гемостаза. Оно может быть в норме даже при тяжелой форме гемофилии.

### Многопрофильная коагуляционная лаборатория

Многопрофильная коагуляционная лаборатория в дополнение к перечисленным возможностям должна иметь оборудование для выявления болезни фон Виллебранда и уровня факторов свертываемости крови помимо VIII и IX, т.е.

- определять антиген к фактору фон Виллебранда (Аг ФфВ)
- проводить качественный анализ Аг ФфВ перекрестным иммуноэлектрофорезом
- проводить качественный анализ антигена фон Виллебранда двухпараметровым иммуноэлектрофорезом
- определять активность фактора фВ
- определять агрегацию тромбоцитов с различными концентрациями аденозин дифосфата, коллагена, эпинефрина и ристоцетина
- определять факторы II (протромбин), V, VII, X, XI и качественный анализ фактора XIII
- проводить количественный анализ ингибиторов

### Коагуляционная лаборатория контроля качества

В дополнение к вышеперечисленному, коагуляционная лаборатория контроля качества должна обеспечивать следующие тесты:

- определение фактора фВ с использованием мультимеров
- определение способности фактора VIII ассоциироваться с фактором Виллебранда
- определение антигена к фактору IX
- выявление носителя по
  - : фенотипу
  - : генотипу
- пренатальный диагностический тест
- определение фактора XII
- определение других контактных факторов (кининоген, прекалликреин)
- антиплазмин Альфа 2

Не смотря на то, что лаборатории, очевидно в чем-то дублируют друг друга, рекомендуется на национальном уровне организовать, по крайней мере, одну лабораторию, которая может обслуживать сложные случаи, в т.ч. обеспечивать выявление носителя. Такая лаборатория должна быть в центре многопрофильной помощи при гемофилии.

При лечении гемофилии часто требуются и другие лабораторные анализы, включая выявление маркеров заболеваний, передающихся при переливании крови, как например, гепатиты А, В и С, а также вирус иммунодефицита (ВИЧ 1 и 2). Пациент, инфицированный вирусом гепатита, нуждается в наблюдении за функцией его печени. Для ВИЧ-инфицированных потребуется наблюдение за состоянием их иммунной системы

### Образцы крови для генетического анализа

Кровь для анализа ДНК требуется всегда, когда необходимо выявить носителя или провести пренатальную диагностику. Если отсутствует образец крови значимого для данной ситуации родственника, то такой анализ становится невозможным.

Рекомендуется брать образцы крови для анализа ДНК или саму ДНК для длительного хранения у всех, кто страдает гемофилией. Хранить необходимо при  $t - 20^{\circ} \text{C}$  (см. приложение 2).

### Безопасность

Все, кто работают с образцами крови пациентов, которым неоднократно делали переливание, должны соблюдать всеобщие меры предосторожности, чтобы предотвратить передачу инфекции. Сотрудников хранилища необходимо проинструктировать о мерах безопасности и стимулировать их, чтобы они соблюдали все соответствующие национальные руководства. Каждый сотрудник должен пройти анализ крови на наличие антител гепатита А и В. Если результат отрицательный, то сотруднику следует предложить соответствующую вакцинацию. Анализ на антитела позволит сэкономить средства на ненужную и дорогую вакцину для тех, кто уже приобрел естественный иммунитет.

### **6. Основы лечения гемофилии**

В случае сильного кровотечения, оно прекращается, как только достаточное количество циркулирующего в крови фактора свертываемости достигает места повреждения. Когда кровотечение прекращается, вокруг раны сразу же создаются условия для нормального сгущения крови и последующего выздоровления.

При тяжелой, а часто и при средней форме гемофилии пациенту необходимо вводить соответствующий фактор свертываемости, чтобы достичь нужного уровня его концентрации в крови. Если гемофилия А и болезнь фон Виллебранда (родственное нарушение молекулы фактора VIII) слабой формы, то организм пациента может начать вырабатывать достаточное количество фактора VIII, если ввести синтетический гормональный десмопрессин (1-дезамино-8-Д-аргинин вазопрессин; ДДАВП; см. также ссылки). Десмопрессин можно вводить внутривенно, подкожно или впрыскивать через нос. Десмопрессин, попадая в организм, не высвобождает фактор IX, поэтому препарат не может быть полезен людям с гемофилией В.

Сгущение крови и заживление раны можно ускорить, вводя такой антифибринолитик, как транэксмовая кислота, которая способствует образованию сгустка крови.

Антифибринолитики не следует использовать, если пациенту вводят препараты фактора IX, так как это может способствовать образованию тромбов. Их необходимо также использовать с осторожностью пациентам, страдающим гематурией, так как есть опасность застоя сгустков крови и нарушение функции почек.

При тяжелых кровотечениях или обширном повреждении тканей, например, во время хирургическом вмешательстве, пациент нуждается в непрерывном или курсовом лечении замещением факторов, чтобы поддерживать в кровотоке гемостатический уровень соответствующего фактора свертываемости. Если препаратов не хватает или они отсутствуют, то иммобилизация места ранения может способствовать нормальному заживлению.

Инфицирование раны может вызвать повторное кровотечение, поэтому рекомендуется начать лечение антибиотиками, как можно раньше. Вводить их следует через рот или внутривенно, но не внутримышечно.

## **7. Лечебные препараты**

Лечение тяжелой и средней формы гемофилии, а также родственных заболеваний зависит от наличия препаратов, содержащих фактор VIII и IX.

Фактор VIII содержится в:

- цельной свежей крови\*
- свежеотделенной плазме\*
- свежезамороженной плазме\*
- сухой (лиофилизированной) свежей плазме\*
- криопреципитате\*
- концентрат фактора VIII (человека)\*
- концентрат фактора VIII (свиной)
- концентрат фактора VIII (p ДНК)

\* содержит также фактор фон Виллебранда как часть молекулы фактора VIII. Обратите внимание, что фактор фВ не содержится в концентратах фактора VIII высокой очистки.

Фактор IX содержится в:

- цельной свежей крови\*
- свежеотделенной плазме\*
- свежезамороженной плазме\*
- плазме, отделенной от криопреципитат\*
- сухой (лиофилизированной) свежей плазме\*
- сухой (лиофилизированной ) плазме, отделенной от криопреципитата\*
- концентрат фактора IX (человека)\*
- концентрат фактора VIII (p ДНК)

\* эти препараты содержат недостаточное для эффективного лечения количество фактора IX. Если пациента лечат этими препаратами, то следует принимать во внимание, что при этом перегружается кровоток. А почки перегружаются белком.

### Примечания:

Свиной фактор VIII (Huate C) специально используется при лечении пациентов, у которых выявлены ингибиторы фактора VIII.

К моменту выпуска данной публикации официально зарегистрировано 4 препарата рекомбинантного фактора VIII, используемого в некоторых странах. Они стабилизированы альбумином человека. Препарат, содержащий модифицированную молекулу фактора VIII, не требующую стабилизации альбумином, еще проходит испытание.

Концентраты фактора IX существуют в двух формах

: концентрат комплекса протромбина (PCCs), содержащий факторы II, VII, IX и X в различных соотношениях

: концентраты высокой очистки, содержащие только фактор IX

При применении PCCs были отмечены случаи тромбоэмболии и не рекомендуются для лечения пациентов с гемофилией B, которые были иммобилизованы продолжительное время, например, после операции.

Рекомбинантный концентрат фактора IX к моменту данной публикации находился в стадии разработки.

### Снабжение лечебными препаратами

В настоящее время рекомбинантные препараты, разработанные генетиками, поставляются в сравнительно ограниченном количестве, и они гораздо дороже, чем препараты изготавливаемые из плазмы. Таким образом, большинство людей с гемофилией зависимы от системы заготовки плазмы человека. Не смотря на то, что многие национальные и международные руководящие органы, в том числе и Всемирная организация здравоохранения, рекомендуют брать кровь и ее составляющие только у добровольных доноров, отдающих кровь на безвозмездной основе (бесплатно), на практике, большинство поставляемых на мировой рынок *концентратов* фактора VIII и IX изготовлены из фракционированной плазмы, получаемой коммерческими организациями от доноров, которые оплачиваются. А в большинстве развивающихся стран люди с гемофилией обслуживаются местными станциями переливания крови, где производится свежезамороженная плазма и криопреципитат, получаемые из крови добровольных доноров. Каковы бы ни были источники, очень важно на каждом этапе подготовки конечного лечебного препарата соблюдать меры безопасности.

Основная цель Всемирной федерации гемофилии – постоянно учитывать потребности людей с гемофилией в лечебных препаратах и поддерживать все инициативы, направленные на увеличение производства и поставок продуктов крови. Однако, самым главным на всех этапах сбора сырья, производства и распределения этой продукции является соблюдение мер безопасности, как для доноров, так и для реципиентов.

#### Безопасность лечебных препаратов

До недавнего времени повсеместно было принято считать, что риск передачи инфекции при переливании антигемофильных препаратов меньше, чем риск смерти или получения инвалидности в результате кровотечения, которое не лечили. В начале 80-х годов прошлого века в связи с распространением СПИДа и выявлением фактов передачи ВИЧ-инфекции при переливании препаратов крови были разработаны меры предотвращения заражения этих препаратов вирусами. Было предусмотрено следующее:

- проверка крови каждого донора на известные патогенные организмы или суррогатные маркеры
- введение карантина на период между сбором крови и ее распределением, что позволяет провести дополнительную проверку здоровья доноров
- удаление всего материала, в котором присутствовала плазма донора, у которого выявлены заболевания, передаваемые через кровь
- отказ донорам, в истории которых были выявлены контакты, с большой вероятностью ведущие к инфицированию крови
- всемерное поощрение развития донорской службы, принимающей плазму только от добровольцев

Рекомендуется также использовать пулы меньшего размера, чем те, что используются в настоящее время на коммерческих предприятиях, и от небольшого числа доноров. На сегодня это единственная возможная мера (не считая изъятия всех материалов на основе зараженной плазмы), в случае если возникает опасность значительного распространения вирусов со слабым действием на организм или другое (например, заболевание Кройцфилда-Якоба).

Рассматривая вопросы безопасности препаратов для лечения гемофилии, необходимо обращать внимание на частотность той или иной инфекции среди населения, из которого набираются доноры. Например, доноры крио из района, где частотность инфекции ВИЧ и гепатита С низка, обеспечат более безопасный продукт, чем доноры из районов с высокой частотностью этих инфекций.

### Применение мер безопасности при производстве препаратов

Если обеспечена безопасность донорства: проверена кровь каждого донора, и при фракционировании соблюдались высокие стандарты качества, то терапевтическая безопасность каждого препарата будет зависеть от того, в какой степени из него удалены все возможные вирусы. В настоящее время существуют и используются следующие методы:

- нагрев/ пастеризация
- сольвентно-детергентный
- отделение моноклональных антител
- хроматографический
- ультрафильтрация

Полная безопасность любого продукта зависит от строго контроля качества на всех стадиях сбора сырья и производства продукции. За исключением нагрева в основе всех методов очистки от вирусов, существующие на сегодняшний день, заложены стадии, которые присутствуют в процессе фракционирования. Выявлено, что нагрев до 80° в течение 72 часов уже запечатанного флакона с лиофилизированным концентратом позволяет удалить такие основные патогенные вирусы, как ВИЧ и гепатит С. Сольвентно-детергентный метод был разработан для очистки от вирусов плазмы. Он применяется для свеж заморозенной и лиофилизированной плазмы, а также для криопреципитата, чтобы создать условия безопасности для создаваемых более концентрированных продуктов защитный барьер на самых ранних стадиях. Однако, на сегодня ни один из существующих методов очистки не удаляет из концентратов все вирусы. Например, человеческий парвовирус, заключенный в белковую оболочку, считается устойчивым ко всем методам воздействия. Возможно, также, что некоторые вирусы слабого действия, могут оставаться в продуктах крови, не смотря на все методы воздействия, включая пастеризацию при 60° в течение 10 часов, которые используются обычно при производстве альбумина.

### Обеспечение лечебными препаратами

Спрос на препараты крови постоянно превышает предложение, особенно в развивающихся странах. Для любой системы здравоохранения является аксиомой положение о том, что необходимо прикладывать все усилия, чтобы каждый пациент получал необходимое для него лечение. Однако, у тех, кто планирует услуги, часто бывает очень небольшой выбор или его нет совсем, и тогда приходится расставлять приоритеты. На странице 7 данного руководства представлена средняя цифра необходимых для одного пациента 35 000 единиц фактора VIII в год. В зависимости от возраста и индивидуальной потребности человека с

гемофилией она может очень сильно меняться. Для некоторых, особенно тех, у кого ингибиторная форма (см. стр.30) или нуждающихся в больших дозах для профилактики, цифра может составлять более 100 000 единиц фактора VIII ежегодно.

Прежде чем планировать, чиновники должны знать количество пациентов своей страны, которые нуждаются в лечении. Настоятельно рекомендуется к соответствующему сроку планирования предоставлять национальный эпидемиологический обзор частотности заболеваний крови в регионе, чтобы были вовремя организованы услуги для пациентов и их семей, и добиваться, чтобы правительство несло ответственность за организацию работу по результатам этого обзора.

Когда становится известность количество и место проживания людей, страдающих тем или иным заболеванием, то можно много услуг для пациентов с гемофилией организовать за счет местных ресурсов (см. стр.49). Если ресурсы ограничены, в любой программе организации помощи людям с гемофилией необходимо первое место отводить детям, особенно проблеме профилактики у них инвалидности, которая, в противном случае, сделает их зависимыми от множества факторов во взрослой жизни.

Стр.30

## **8. ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ VIII И IX**

Ингибиторами являются антитела, которые снижают эффективность заместительной терапии факторами VIII и IX. Развитие ингибиторов не предсказуемо и может проявиться в любое время. Это менее вероятно, когда пациенту уже был введен соответствующий фактор 100 раз. Частотность ингибиторной формы гемофилии В ниже, чем гемофилии А. При гемофилии А, предположительно, у 50% пациентов, которым вводили фактор VIII, развиваются ингибитор.

Действие ингибиторов зависит от их силы и титра. Низкий титр ингибиторов легко преодолеть, или повышая дозу препарат, или регулярно и часто вводя его, чтобы повысить устойчивость иммунной системы. Большинству ингибиторных пациентов помогает второе. Обычно реакция на введенный фактор VIII становится нормальной и большинство молекул фактора выживает.

Чаще всего титр ингибиторов измеряется в единицах Бетезда (B.U.). Люди с титром < 10 B.U. классифицируются как низкие продуценты???? У 10-20% пациентов развивается титр > 10 B.U., и их называют высокие продуценты. У них заместительная терапия фактором VIII провоцирует анамнестическую реакцию, что выражается в усилении подавления циркулирующего в крови фактора VIII. Ингибиторы высокого титра полностью подавляют действие фактора VIII, вводимого даже в очень больших дозах.

## Выявление ингибиторов

Ингибиторы можно выявить тремя возможными способами:

- путем регулярного лабораторного анализа крови, что должно стать обычной процедурой при наблюдении пациента с гемофилией
- через наблюдение за реакцией пациента на лечение фактором VIII, обычно это проводится до и после хирургического вмешательства
- наблюдение самого пациента или его родителей за реакцией в любых случаях введения лечебных препаратов.

Подтверждение наличия ингибиторов осуществляется на основе смешанного исследования с использованием плазмы пациента и плазмы без нарушений. Увеличение числа ингибиторов зависит от временного периода и повышается при выдерживании плазмы при 37°C. Чтобы получить количественный результат при анализе по методу Батезды (Kasperg и др.), требуется выдерживать плазму в течение 2 часов.

## Контроль уровня ингибиторов

Обзор возможных методов лечения ингибиторной формы гемофилии можно найти в публикации ВОЗ за 1994 г., а также в приложении к журналу «Гемофилия» за 1995 г. У многих низких продуцентов уровень ингибиторов снижается спонтанно или после лечения с небольшим повышением дозировки фактора VIII или его ежедневным введением в количестве около 25-50 ед/кг. Для высоких продуцентов лечение более проблематично, и оно может быть очень дорогим. Этим пациентам можно снова вернуть хорошую реакцию на лечение фактором VIII, если им ежедневно вводить фактор в очень высоких дозах, например, 200 ед/кг в течение года («стимуляция иммунной толерантности»).

При острых кровоизлияниях проводится следующее лечение:

- курсовое или непрерывное введение концентрата фактора VIII человека
- введение свиного фактора VIII ("Nyate C", Speywood Laboratories, Великобритания)
- введение концентрата протромбинового комплекса
- введение концентрата активированного протромбинового комплекса (FEIBA, Immuno, Австрия; Autoplex, Baxter, США)
- введение рекомбинантного активированного фактора VII (Novo Nordisk, Дания).

Выбор лечения и результат зависят от титра и предшествующей модели реакции на лечение. Ингибиторы фактора VIII человека обычно имеют слабую способность нейтрализовать свиной фактор VIII легче поднимает его уровень в плазме, чем человеческий. Концентрат протромбинового комплекса, как активированный, так и не активированный, или активированный фактор VII могут стимулировать гемостаз независимо от титра ингибиторов. Эффективность этих препаратов определяется в процессе наблюдения за реакцией пациента на их введение; в этом случае лабораторные тесты не помогают.

Если необходимо удаление зуба или образовалась открытая рана, то иногда помогает местное лечение концентратом фактора VII. Показана строгая иммобилизация кровоточащего места.

Инвазивные процедуры в данном случае слишком опасны. Назначенные процедуры лучше выполнять, когда снизится титр ингибиторов. Существует окно для организации эффективного лечения, до того как возникнет анамнестическая реакция, которая крайне усложнит терапию. Плазмаферез помогает выиграть время, так как может временно снизить титр ингибиторов.

#### Финансовый аспект лечения

При медицинском страховании необходимо знать, что ингибиторы возникают спонтанно в любое время. Если это происходит и развивается высокий титр, вероятно, стимуляция иммунной толерантности на ранних стадиях может быть успешной. По этой причине рекомендуется разработать стратегию лечения гемофилии с врожденным или приобретенным высоким титром ингибиторов на национальном уровне и в сотрудничестве с заведующими ведущих центров гемофилии. Отсутствие такой стратегии может привести к огромным неоправданным финансовым расходам.

### **9. СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА**

Диагноз гемофилии оказывает влияние на все стороны жизни человека и его семьи.

А. Гемофилия – редкое заболевание. В тяжелой форме гемофилия А проявляется у 1 человека из 16 000. Большинство людей, включая врачей и парамедиков, с большой вероятностью никогда не перескуются в своей жизни со случаем гемофилии.

Б. Гемофилия передается по наследству. Связь болезни с полом передающего нарушенный ген и наследование гена по рецессивному типу приводит к тому, что матери-носители иногда думают, что они являются «причиной» страдания ребенка. Эта установка наносит особый вред, если сильные кровотечения нарушают общее развитие ребенка, или приходится принимать особые решения относительно беременности и пренатальной диагностики плода.

В. Гемофилия вызывает кровотечения. Не связанные с проблемой люди часто неверно трактуют такое явление, не зная, что большинство кровотечений внутренние – в мышцах и суставах – а не внешние. Существует миф, что люди с гемофилией могут истощиться и истечь кровью после обычной травмы, и он сильно преувеличивается прессой.

Г. В связи с тем, что при гемофилии приходится делать внутривенные переливания, это связано с инфекциями передаваемыми через кровь. У людей в сознании возникает связь между гемофилией и вирусом иммунодефицита (ВИЧ), а также с СПИДом. Недавно общественность стало беспокоить, что через кровь происходит заражение гепатитом С и другими слабыми вирусами?????

Д. По всем этим причинам семьи, где выявляется гемофилия, легко становятся изолированными от общества. Нарушается нормальный процесс роста и развития семьи. Существует тенденция скрывать диагноз от окружающих, включая и тех, кто оказывает различные услуги этим семьям.

Е. Необходимо, чтобы мальчики посещали обычные школы и проходили все ступени развития со своими сверстниками. Если учителя плохо информированы, то они с неохотой допускают мальчиков с гемофилией к активным соревновательным играм со сверстниками. Родители могут испытывать страх перед тем, чтобы их дети посещали детские площадки и детские сады. Для подростков вместо обычной школы выбирают такие формы обучения, которые обычно предлагают инвалидам и тем, кто может обучаться только индивидуально на дому.

Ж. Иногда людям с гемофилией может быть отказано в посещении мест отдыха и занятий спортом, не смотря на то, что нет причин для того, чтобы отказать им в праве соревноваться с другими без риска для себя. Для людей с тяжелой формой гемофилии повсеместно настоятельно не рекомендуется заниматься боксом или регби, так как в них велика опасность получить травму головы или шеи.

З. Непросвещенный работодатель может сопротивляться тому, чтобы предложить работу человеку с гемофилией, особенно если дело касается ручного труда. Необоснованный страх перед кровотечением оказывает влияние на коллег, возникают проблемы со страхованием, пенсиями, если человек потерял предыдущую работу из-за частых больничных, то его место предпочтут отдать человеку, у которого нет гемофилии. На самом деле люди с гемофилией становятся очень хорошими работниками, особенно если они обучены оказывать самопомощь. Ожидание того, что работодатель может решить, если узнает о гемофилии, заставляет его скрывать диагноз. Во время работы он может откладывать начало лечения, чтобы не привлекать внимание к своему состоянию, а это, если будет часто повторяться, может привести к артропатии, хронической боли и инвалидности.

Для того, у кого гемофилия, не подходит лишь один вид работы, который несет очевидный риск либо для самого работающего, либо для тех, кто работает с ним. Это касается службы в армии, полиции и т.п.

И. Неинформированность окружения и изоляция предрасполагают к тому, что люди с гемофилией ведут достаточно уединенный образ жизни с небольшим числом контактов. У них слабее ориентация на создание семьи, чем у любого другого человека.

К. Продолжительность жизни у людей с гемофилией может быть средней, если они получают правильное лечение. Если такового отсутствует, то у человека с тяжелой формой гемофилии скорее всего разовьется тяжелый болезненный артрит, а также может наступить преждевременная смерть от кровотечения.

### Какие услуги необходимы при гемофилии

При организации психосоциальной поддержки очень важны два аспекта:

- возможность легко получать услуги квалифицированных медсестер, социальных работников и психологов
- постоянное образование родителей и тех, кто обслуживает людей с гемофилией и их семьи, позволяя им самим быть активными участниками всего того, что с ними происходит.

К работе в центрах гемофилии необходимо допускать группы добровольцев, особенно важными среди них являются местные и национальные общества гемофилии. Эти общества часто контактируют с Всемирной федерацией гемофилии и могут предоставить новейшую фактическую информацию своим членам, а также оказать практическую помощь и дружескую поддержку.

Сотрудничая с медицинским персоналом работники психосоциальных служб должны:

- владеть общей информацией о гемофилии, ее лечении, о том, как расти детям с гемофилией, какими видами спорта можно заниматься при гемофилии, какой работой заниматься, как путешествовать и отдыхать;
- владеть особой информацией о сексуальных взаимоотношениях при гемофилии, создании семьи и родительствовании, о том, как получить консультацию генетика и по любому другому аспекту своих особенностей, образование, работу, преимущества, которые предоставляет государство и местные органы людям с хроническими заболеваниями; уметь поддерживать связи со всеми органами, которые могут понадобиться человеку с гемофилией.

Большая часть психосоциальной работы обычно проводится в рамках больницы, однако очень часто такая работа может помочь, если посещать семьи дома, встречаться с учителями пациентов, с теми, кто занимается профессиональной ориентацией, с потенциальными работодателями, если вести работу и поощрять семьи с гемофилией к контактам между собой.

#### Дополнительные рекомендации по оказанию помощи людям с гемофилией

Семьям, где выявлена гемофилия будет значительно легче, если

- у них дома будет телефон. Очень важно, чтобы у семьи была надежная связь с центром гемофилии в любое время дня и ночи.
- у них будет пейджер или мобильный телефон, особенно у родителей, у которых мальчик еще маленький. Удобная связь обеспечивает ощущение уверенности и родителям и тем, кто остается смотреть за малышом (няням, учителям, тренерам).
- им будет обеспечена транспортировка. Людям с гемофилией, особенно, если они не могут самостоятельно оказывать себе помощь, необходимо получать ее в любое время, когда им это понадобится, и иметь возможность быстрее возвращаться домой.
- малышу будет обеспечено безопасное окружение. Ребенку с гемофилией в первую очередь необходимы приспособления безопасности, которые разработаны вообще для всех детей, такие как:
  - удобная обстановка и выход в сад или к месту, где можно поиграть
  - лестницы, защищенные специальными воротцами
  - детское кресло в машину и ремень безопасности, подходящие для его возраста
  - шлем, как для мотоциклистов
  - обеспеченные защитой приспособления для занятий спортом.

Стр.40

#### **10. НАБЛЮДЕНИЕ У СПЕЦИАЛИСТОВ**

Постоянные наблюдения у специалистов – основа ухода за человеком с гемофилией.

Любого ребенка с тяжелой формой гемофилии каждые шесть месяцев должен наблюдать врач, имеющий специальный опыт в данной области. Каждый взрослый с гемофилией должен наблюдаться у специалиста, по крайней мере, раз в год.

Люди со средней, слабой формой гемофилии или родственным заболеванием могут посещать специалиста реже, до тех пор пока не получат концентраты фактора, в том числе рекомбинантные.

Тем, у кого в дополнение к гемофилии есть другие хронические заболевания, следует посещать врача чаще.

Те, кто обеспечивают всестороннюю помощь людям с гемофилией и их семьям, должны позаботиться о том, чтобы их пациенты регулярно приходили на обследование к медсестрам, физиотерапевтам, социальным работникам, а также направлялись на консультации к специалистам в более узких областях. Рекомендуется обеспечивать пациентам с гемофилией регулярный осмотр у зубного врача.

С пациентом и его родителями следует обсуждать следующие аспекты:

- кровотечения, которые были с момента последнего визита
- курсы лечения, пройденные с момента последнего посещения
  - вид препарат, который использовался
  - количество препарата
  - номер серии
  - результаты лечения
- условия в школе или на работе
- результаты анализа на ингибиторы
- состояние мышц и суставов: амплитуда движения суставов и силу действия мышц
- результаты радиологического исследования и сканирования суставов, в которые было кровоизлияние или в них ощущалась боль
- Результаты анализов на гепатиты А, В, или С, а также на ВИЧ 1 и 2, если это требуется в данный момент
- результаты иммунологического анализа, если это требуется в данный момент

Пациентам и их семьям необходимо предоставить возможность обсуждать проблемы здоровья и отвечать на вопросы врача в обстановке конфиденциальности.

Обследование будет более эффективным, если пациентам будут предоставляться наглядные пособия, объясняющие содержание лечения и новые приемы, рекомендуемые специалистами. Предлагается вести отчет о результатах обследования и лечения вести в виде таблицы. Пациенты могут наглядно видеть не только свои результаты, но и сравнивать свое состояние с другими пациентами, имеющими аналогичное состояние. Такие таблицы особенно помогают в тех случаях, когда наблюдается часто поражаемый сустав или ведется профилактическое лечение\*.

\* Комментарий к таблице: Таблица-календарь результатов лечения пациентов с гемофилией А и В центра Ньюкасла. Вертикальная линия описывает один случай лечения. Глядя на отдельные линии, можно легко выделить случай, когда пациент плохо отреагировал на то или иное лечение, например, март 1988 г. – кровоизлияние в левую лодыжку. Повторное кровоизлияние в том же месте укажет на сустав, который требует наблюдения и, возможно, изменения в лечении. Следовательно, если отмечаются повторные кровотечения, например, в правое плечо, а также в правый локоть и лодыжку, к тому же в оба колена, то можно предположить, что этому пациенту потребуется регулярная профилактика. Профилактика начата в марте 1989 г., с того момента отмечено только одно кровоизлияние в правую лодыжку, которая хорошо отреагировала на одно переливание, далее в течение девяти месяцев кровотечений не было. До регулярной профилактики с мая 1988 г. по март 1989 г. пациент сам вводил себе препарат до того, как предполагалось возможное кровоизлияние. Все остальное лечение проводилось по требованию, когда кровоизлияние уже происходило. Таблица иллюстрирует обычный пример протекания тяжелой формы гемофилии А и результаты ее профилактики. *Отрывок из книги П. Джоунза «Жизнь с гемофилией», 4-е изд., Пресса университета Оксфорд, 1995 г*

стр. 42. Наверху обозначены года

Сверху вниз: правое плечо, левое плечо, правый локоть, левый локоть, правое запястье, левое запястье, правая рука, левая рука, правое бедро, левое бедро, правое колено, левое колено, правая лодыжка, левая лодыжка, правая ступня, левая ступня, мышцы, зубы.

## **11. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАСПРОТРАНЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ**

Современные достижения, включая технологии анализа ДНК, расширяют выбор для семьи, которая планирует свое развитие. Если в семье есть случаи гемофилии, то сегодня возможно точно выявить женщину, которая является носителем нарушенного гена.

Женщины, которые знают, что они носители или могут быть носителями гемофилии, имеют возможность воспользоваться пренатальной диагностикой, чтобы получить информацию о состоянии плода.

Гемофилия А и В наследуются по рецессивному типу, и это связано с полом передающего ген. Генетическая информация о функциях факторов VIII и IX содержится в X-хромосоме. Если ген нарушен, то мальчик рождается с гемофилией А или В (XY), а девочка (XX) нет, так как одна из X-хромосом, которые она наследует несет нужную не разрушенную информацию.

### Наследование гемофилии А и В

Мать	Отец		Возможные дети			
XX	+ YX*	=	XX*	или XX*	или XY	или XY
1 2	3 4		1 3	2 3	1 4	2 4
Норма	Гемофилия		Дочери-носители		Здоровые сыновья	

X\* = хромосома, которая несет ген гемофилии и информацию пола ребенка. Дочери отца с гемофилией становятся носителями, так как они наследуют X-хромосому с нарушениями, а сыновья у него здоровы и не передают болезнь своим детям.

Мать	Отец		Возможные дети			
XX	+ YX	=	XX*	или XX	или XY	или XY
1 2	3 4		1 3	2 3	1 4	2 4
Носитель	Норма		Носитель	Неноситель	Сын	Сын
					с здоровый гемофилией	

У матери носителя в 1 случае из двух может родиться дочь-носитель гемофилии. Также в одном случае из двух может родиться сын с гемофилией. В редчайших случаях девочка может унаследовать гемофилию, если ее мать является носителем, а отец страдает гемофилией сам. В таком случае обе X-хромосомы несут разрушенный ген.

### Носители

Женщины с геном гемофилии называются носителями. Обычно, но не всегда у них отсутствуют симптомы нарушения свертываемости крови.

### Облигатный носитель

К группе облигатных носителей относятся женщины, у которых:

- отец с гемофилией
- более одного сына с гемофилией (идентичные близнецы учитываются)
- один сын с гемофилией и дочь-носитель
- один сын с гемофилией и родственник со стороны матери

Очень редко гемофилия проявляется тогда, когда мать мозаична, т.е. у нее развиваются две генетически различные линии клеток из одной зиготы. Например, Оплодотворение яйцеклетки из материнского яичника, который отличается генетически, может привести к рождению ребенка с гемофилией, хотя анализ ДНК этой матери может быть с хорошим прогнозом.

### Вероятный носитель

Вероятным носителем считается женщина, у которой:

- один сын с гемофилией
- мать-носитель
- родственник с гемофилией по материнской линии

Подробности выявления носительства гемофилии, тестов, которые проводятся в настоящее время, а также возможностей пренатальной диагностики изложены в докладе о совместном заседании ВФГ и ВОЗ в 1992 г. (см. ссылки). Со времени этого заседания были разработаны еще более совершенные технологии анализа ДНК и выявления носительства, особенно, гемофилии А (Lakich и др., 1993) и болезни Виллебранда (Eikenboom, Reitsma и Briet, 1995). Открытие инверсии, включающей интрахромосомную перегруппировку последовательности интрона 22 на вершине X-хромосомы, позволяет сегодня поставить диагноз носителя гемофилии А в 50% случаев. В случае с гемофилией В, если возможно дополнительно исследовать ДНК родственника, то вероятность подтвердить или исключить носительство, выявив мутацию фактора IX, очень высока.

### Выявление носителя

Женщины, которые имеют ген гемофилии, нуждаются в деликатном консультировании и поддержке, особенно, если у нее в семье выявлен случай тяжелой формы нарушения гемостаза. Желание пройти тестирование и принятие решения на основе его результатов в разных семьях и разных странах проявляется по-разному. Каковы бы ни были обстоятельства, самому тестированию должно предшествовать конфиденциальное консультирование, а также необходимо продумать средства наблюдения за здоровьем той женщины, которая окажется носителем.

В некоторых странах широко распространено мнение не проводить анализ ДНК с целью выявления носительства гемофилии до тех пор, пока девочка не сможет осознанно воспринимать предоставленную ей информацию, т.е. примерно, до подросткового возраста. Однако, в случае с гемофилией А и В очень важно знать фенотип ребенка в детстве, так как ее фактор свертываемости VIII или IX, если очень низкий, может вызвать проблемы с

гемостазом после обширной травмы или хирургического вмешательства. Причиной этому могут стать некоторые клетки, вырабатывающие фактор VIII или IX, однако содержащие поврежденную X-хромосому. Из этого следует, что постоянное проявление нарушенного действия фактора VIII или IX, сигнализирует о носительстве. Таким девочкам потребуется специальное лечение во время операции или удаления зуба или десмопрессином, если не хватает фактора VIII, или препаратом фактора IX, если не достает именно его.

### Выбор методов пренатальной диагностики

#### Ультразвук

Всем женщинам во время беременности рекомендуется пройти ультразвуковое исследование, чтобы уточнить срок, выявить множественную беременность, и исключить сильные нарушения развития плода. Ультразвук, проводимый на 16-20 неделе беременности, может помочь определить пол ребенка. Если это девочка, то можно отказаться от инвазивного метода диагностики гемофилии.

Родители, которые решают провести дополнительную пренатальную диагностику, должны знать, что она показана только, если речь идет о выборе – прерывать или не прерывать беременность. Все проводимые тесты содержат риск, хотя и небольшой – менее 3% от всех случаев диагностики. Родители имеют право в любой момент изменить свое мнение в зависимости от результатов тестирования. Особое внимание необходимо уделить тому, какой тяжести форма гемостатического нарушения выявлена в истории семьи. Обычно не рекомендуется проводить диагностику, если в семье гемофилия слабой формы.

Существуют следующие виды диагностики:

#### Первый триместр

- анализ хориальных ворсинок (CVS)  
Биопсия тканей хориона на ранней стадии беременности позволяет провести анализ ДНК. Можно определить как пол ребенка, так и наличие гена гемофилии.
- амниоцентез также позволяет определить пол ребенка и наличие нарушенного гена

#### Второй триместр

- анализ крови плода с использованием приема фетоскопии позволяет определить фенотип по результатам анализа фактора VIII и IX

Все эти методы, особенно анализ крови плода, требуют пристального внимания к деталям. Требования изложены в совместных материалах ВОЗ и ВФГ по пренатальной диагностике.

### Анализ тканей пуповины

Диагностику фенотипа можно провести по анализу свежих тканей пуповины, помещенных в sodium citrate. Анализ крови на уровень фактора VIII или IX при рождении должен быть проверен, когда периферические вены станут настолько окрепшими, что можно будет безболезненно взять образец крови. Таким образом проверяются поправки, которые допускаются при анализе материалов в пренатальный период, когда уровень фактора VIII или IX может отличаться, особенно последний, неточности могут быть выявлены и в отношении анализа тканей пуповины, которые может быть трудно обработать, или который может быть выполнен с задержкой.

Противопоказано брать кровь на анализ из вен на бедре или шеи младенца, так как это может вызвать кровоизлияние и образование гематомы в шейном отделе или в паху.

## **12. ЦЕНТРЫ ГЕМОФИЛИИ**

Широкий круг потребностей людей с гемофилией легче обеспечить специализированному центру, чем отдельному врачу. Центр, который отвечает всем критериям называется Центр многопрофильной помощи при гемофилии (Гемцентр). В лучшем случае каждый гемцентр должен быть способен обеспечить всестороннюю поддержку, по крайней мере, 40 человек с тяжелой формой гемофилии.

Очевидно, что невозможно ожидать от каждого пациента, что он или она в каждом случае поедут в гемцентр. Самое важное заключается в том, что каждому человеку с нарушениями свертываемости крови в случае необходимости будет обеспечена помощь медицинского работника, который специализируется по вопросам гемофилии, или имеет возможность сотрудничать со специалистами в этой области. Именно это и обеспечивают местные гемцентры, которые постоянно контактируют в многопрофильными центрами. Набор услуг местных гемцентров может быть разным, что зависит от уровня подготовки имеющегося персонала, однако, в общем, они должны иметь возможности диагностировать гемофилию, оказывать первую помощь и проводить адекватное первичное лечение антигемофильными препаратами. Наиболее эффективным как с финансовой точки зрения, так и в работе с населением, будет интеграция системы доступных гемцентров в общую систему здравоохранения страны.

В некоторых странах требования к крупным и местным гемцентрам разработаны национальным органом здравоохранения. В Великобритании такие центры последний раз были доработаны в 1993 г. и используются в других странах, как руководство по организации аналогичных услуг. Именно эти материалы использованы и в данном руководстве.

### История вопроса

Пациенты с гемофилией образуют группу людей, медицинское обслуживание которых и сложное, и дорогостоящее. Сложность, прежде всего, в том, что заболевание редкое, сохраняется всю жизнь, проявляется в разных по тяжести формах, а также и в том, что пациенты не являются «больными» в общепринятом понимании этого слова. Окружающим не всегда понятно, что отсутствие адекватного лечения может привести к продолжительной госпитализации, напрасному использованию, а в некоторых случаях просто к расточению дорогих препаратов.

Люди с гемофилией могут выбирать тот или иной гемцентр по разным причинам, и этот центр может не относиться к их административному или географическому району проживания. Эти пациенты стремятся посещать определенные гемцентры и обходить своих семейных врачей даже при необходимости получить простейшую консультацию, потому что они ищут специалистов в этой конкретной области. Планируя услуги для пациентов с гемофилией, представители органов здравоохранения должны будут иметь в виду ряд вопросов, решая задачу создания доступной системы многопрофильной помощи при этом состоянии:

- различие степеней тяжести состояний при гемофилии;
- сложность состояния, при котором может потребоваться широкий и разнообразный спектр услуг. Учитывая природу состояния, можно предположить, что количество видов лечения для каждого отдельного пациента может быть *непредсказуемым*;
- невозможность везде одинаково по всей стране одинаково обеспечить лечение гемофилии опытными специалистами;
- потребность в доступе к препаратам крови для обеспечения программы лечения на дому;
- возможность побочных эффектов при лечении препаратами крови, включая инфицирование вирусами гепатита С и ВИЧ, которые представляют значительную проблему для данной группы пациентов и требуют дополнительного лечения и консультирования;
- тот факт, что у людей со слабой формой гемофилии может и не быть потребности в регулярном наблюдении и лечении, но в некоторых случаях им все это требуется и в больших объемах.

### Центры лечения гемофилии

Для упрощения организации предлагается создавать два типа центров для пациентов с гемофилией:

- Центры многопрофильной помощи при гемофилии;
- Центры гемофилии (местные).

В дополнение к центрам создаются коагуляционные лаборатории как часть общей гематологической службы в региональной клинической больнице, которая служит консультативным центром по сложным вопросам диагностики состояния пациентов с наследственными нарушениями крови.

#### **А. Услуги, предоставляемые многопрофильным центром гемофилии**

- I. обычные медицинские услуги, оказываемые опытным персоналом пациентам с нарушениями гемостаза и их семьям по первому требованию в любое время дня и ночи.
- II. лабораторные услуги по выполнению всех тестов необходимых для точной постановки диагноза гемофилии и всех известных наследственных геморрагических нарушений, включая идентификацию и анализ активности соответствующих гемостатических факторов. Лаборатория должна обеспечивать наблюдение в процессе лечения и выполнять анализы по первичному выявлению ингибиторов.
- III. если требуется и показано проводить в сотрудничестве с другими гемцентрами дальнейшее обследование родственников пациентов с гемофилией и другими родственными нарушениями гемостаза.
- IV. обеспечивать консультирование пациентов и близких родственников по особым аспектам гемофилии. Консультирование должно быть предложено в соответствующей форме и семейным врачам пациентов с гемофилией.
- V. обеспечивать удовлетворительный контроль качества всех лабораторных анализов, проводимых в процессе работы с пациентами, как за счет внутренних ресурсов, а также участия на определенном уровне в системе качественной оценки работ в сфере свертываемости крови.
- VI. вести соответствующие записи; необходимо фиксировать все случаи лечения и все случаи плохой реакции на лечение. Необходимо разработать специальную медицинскую форму для записи всех подробностей, которые могут быть полезны в будущем, и вести регистрацию всех пациентов, которые обращаются в центр.
- VII. проводить консультирование пациентов и их родственников в обстановке конфиденциальности.
- VIII. участвовать в соответствующей отчетности.
- IX. если необходимо, консультировать по организации лечения на дому или индивидуально, или в сотрудничестве с другими центрами гемофилии.

- X. обеспечивать программы профилактического лечения пациентов с гемофилией и другими гемостатическими нарушениями.
- XI. организовывать круглосуточную консультационную службу для местных гемцентров, а также необходимую им поддержку.
- XII. обеспечивать консультации таких специалистов, как хирург, ортопед, зубной врач, инфекционист (особенно ВИЧ и гепатиты), педиатр, генетик, широкая социальная поддержка и больных с ВИЧ, а также психологическое консультирование.
- XIII. обеспечить доступ в лабораторию, которая может уточнить диагноз, поставленный в местном гемцентре. Обеспечивать диагностику атипичных случаев, анализ на наличие ингибиторы и активность всех возможных гемостатических факторов, диагностику наследственных нарушений развития тромбоцитов?????. Обеспечивать стандартами анализа и реагентами, а также, если необходимо составлять рекомендации по проведению аналитических процедур.
- XIV. предоставлять оборудование и пособия для обучения и переподготовки врачей, медсестер, сотрудников лабораторий, психосоциальных консультантов и других сотрудников, если этого требует более эффективная организация помощи пациентам.
- XV. координировать проведение конференций и ведение научно-исследовательских программ, включая организацию клинических испытаний, а также создавать программы и участвовать в контроле за организацией работы гемцентров.

#### **Б. Услуги, предоставляемые местным центром гемофилии**

Работу такого гемцентра можно будет считать организованной наилучшим образом, если он сможет обеспечить те виды работ, которые описаны выше в пунктах с I по IX.

### **13. КОНТРОЛЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМЦЕНТРА**

Конечная цель контроля – улучшить качество услуг для пациентов. Эффективный контроль, с одной стороны, учитывает ожидания пациентов, с другой стороны, оценивает уровень работы того или иного центра с точки зрения имеющихся у него ресурсов. Имеются ввиду немедицинский персонал парамедиков, условия для проведения лечения, наличие препаратов для лечения и уровень расходов.

Внутри отдельной страны контроль работы центров можно осуществлять, собирая материалы о демографии пациентов и использовании терапевтических материалов по факсу или почте, а не посещая их все лично.

Однако, личный визит способствует более объективной дружеской и полностью конфиденциальной оценке работы центра. Во время визита можно также ознакомиться с точкой зрения пациентов на организацию помощи для них.

Контроль оказания помощи при гемофилии должен осуществлять специалист в этой области, но представляющий какой-то другой регион. Очень важно в контролируемую группу включать человека, опытного в области организации помощи при гемофилии, так как организация такой многопрофильной помощи имеет особую природу.

Основные рекомендации к организации контроля:

1. Ежегодный сбор информации для организации контроля на государственном уровне\* (\*основано на returns Центра гемофилии Оксфорда, Великобритания)

а) Общая информация:

- имя
- дата рождения
- диагноз
- уровень фактора
- центр основной регистрации
- дата смерти

Это основная демографическая информация о пациентах с нарушениями крови. Знание количества людей в стране с тяжелой и средней формой таких нарушений позволяет точно оценивать потребность в факторах свертываемости крови. Знание возраста смерти этих пациентов позволяет быстро проводить сравнение с продолжительностью жизни мужской части населения, не страдающих гемофилией.

Знание имен позволяет избежать дублирования.

б) Специальная информация:

По почте

- общее количество препаратов факторов свертывания крови используемое ежегодно для лечения гемофилии и других родственных заболеваний
- общее число пациентов с гемофилией А, В, болезнью фон Виллебранда и другими наследственными нарушениями гемостаза, ежегодно получающих лечение в центре.

Эта информация указывает на количество единиц фактора VIII и IX, используемых в одном центре на одного пациента в год, а также общее количество факторов,

используемое по всей стране. Эти цифры имеют значение для международного сравнительного анализа данных.

- количество пациентов с ингибиторами, с указанием, если известно, низкого или высокого титра (обычно указывается в единицах Батезда)
- информация о лечении пациентов с ингибиторами.

В зависимости от возможностей центра можно также собирать дополнительную информацию о других осложнениях лечения, причинах смерти, количестве носителей гемофилии.

в) При личном посещении центра

- ознакомление с работой коагуляционной лаборатории
  - проводимые тесты
  - возможности для контроля
  - возможность проводить анализ в экстренных случаях
- ознакомление с ведением медицинского обслуживания
  - наличие персонала, специализирующегося в области гемофилии
  - время приема пациентов
  - условия приема:
    - организации доставки пациента
    - лечение в амбулаторных условиях
    - госпитализация
    - консультирование в отдельном помещении
    - возможности направлять к специалистам в более узкой области.
- осмотр архива и форм ведения записи
  - запись диагнозов
  - информация о семейном древе
  - результаты генетической консультации
  - информация о случаях кровотечения и их лечение\и
  - информация о визитах пациента и его жалобах
  - результаты анализа на ингибиторы
  - информация о побочных эффектах лечения
  - информация о прививках
  - информация отделения госпитализации

### г) Из опроса пациентов

Этот опросник может быть разослан по почте ограниченному числу пациентов (менее 20), которые посещают центр, в конверт можно вложить конверт для обратной отсылки и инструкцию к опроснику. Ответы на вопросы можно получить в индивидуальной беседе с пациентом и его семьей во время личного визита в центр. Так как опросник не требует указания имени или другой личной информации, то первый способ позволит собрать более объективные данные.

Анкету-опросник следует предложить пациентам с тяжелой и средней формой гемофилии, а также с болезнью фон Виллебранда.

### **ОПРОСНИК ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**

1. Вы регулярно посещаете этот центр?
2. Какой препарат обычно используется для Вашего лечения:
  - Цельная кровь
  - Свежая плазма
  - Свежезамороженная плазма
  - Криопреципитат
  - Концентрат фактора, приготовленный из плазмы человека
  - Рекомбинантный концентрат фактора?
3. Вы находитесь на:
  - Домашнем лечении (сами вводите препарат)
  - Профилактическом лечении (регулярные инъекции для предотвращения кровотечений).
4. Если Вам в любое время понадобится помощь, легко ли Вы можете ее получить от следующих специалистов?
  - а) гематолог
  - б) педиатр или терапевт
  - в) хирург-ортопед
  - г) медсестра
  - д) физиотерапевт
  - е) зубной врач
  - ж) генетик-консультант
  - з) социальный работник
  - е) психолог

5. Пожалуйста, отметьте, насколько Вы удовлетворены помощью, которую Вам оказывают в центре
  - а) при лечении кровоизлияний
  - б) при лечении артрита и других заболеваний
  - г) когда Вы расспрашиваете о гемофилии и ее лечении
  - д) регулярно наблюдаетесь (оцените медицинское обслуживание)
  - е) при лечении любого побочного эффекта лечения
6. Какие бы улучшения Вам хотелось бы ввести в Вашем центре?

стр. 61

#### **14. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Гемофилия поддается лечению. Высокая стоимость лечения окупается тем, что человек с гемофилией может вести здоровый образ жизни и работать. Если гемофилию не лечить, то это может привести к преждевременной смерти, инвалидности и пожизненной экономической и социальной зависимости от семьи и государства.
2. Следует постоянно обеспечивать постоянное информирование и образование, как семей, где есть гемофилия, так и их врачей. Инвалидность и смертность человека с гемофилией можно предотвратить, если избегать неоправданного медицинского вмешательства, а также если проводить адекватное лечение кровотечений.
3. Заместительная терапия при гемофилии не обязательно требует использования дорогостоящих импортных препаратов. Главное – соблюдать безопасность при проведении процедур переливания. Организация местной службы переливания крови – первичное требование к обеспечению условий здравоохранения любого населения.
4. Ежедневный уход за человеком с гемофилией не требует больших расходов. При соответствующей подготовке большую часть процедур могут выполнять члены семьи и парамедицинский персонал, а также медсестры и физиотерапевты.
5. Важной составляющей системы многопрофильной помощи при гемофилии является регулярное медико-социальное наблюдение за пациентами и ежегодный контроль качества услуг для них.
6. В некоторых семьях гемофилию можно предотвратить. Это можно осуществить с помощью тестов на определение носителя и индивидуального генетического и психологического консультирования. Необходимо хранить образцы крови членов семьи с гемофилией для того, чтобы можно было выполнять анализ ДНК в тот

момент, когда это потребуется, с целью выявления носительства или при пренатальной диагностике.

7. Если требуется дополнительная профессиональная информация по вопросам гемофилии, можно обращаться во Всемирную федерацию гемофилии:

1310 Green Avenue, Suite 500, Montreal, Quebec, Canada H3Z 2B2.

Tel: (514) 933 7944

Fax: (514) 933 8916

e-mail: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

Web-site: <http://www.wfh.org>

## **15. БЛАГОДАРНОСТЬ**

Это руководство было подготовлено при содействии Президента Всемирной федерации гемофилии и членов Исполнительного совета, а также Секретариата. Мы искренне благодарим г-на Брайена О'Махони и членов Совета и Секретариата ВФГ: Теркеля Андерсена, Жан-Виллема Андре де ля Порте, Чарльза Блэкклока, Шейлу Врейдинг, д-ра Брюса Эватта, д-ра Кароля Каспера, д-ра Гульельмо Мариани, д-ра Питера Левина, д-ра Кевина Рикарда, д-ра Клауса Шимпфа, Кенета Пойзера, Лайн Робиллард, Дженнифер Росс, Александра Варгаса, почетного члена совета Алана Таннера, а также членов объединенной конференции ВОЗ и ВФГ за их вклад в обсуждение некоторых разделов.

Большинство материалов основаны на результатах работы Руководства Британского центра гемофилии. Выражаю также благодарность д-ру Браейну Кольвину и д-ру Марвину Джилберту, проф. Яну Пике и проф. Юрию Зелингсону. Я особенно благодарен д-ру Парттрапорну Айсаранкура, д-ру Ампайвану Кансумриту и д-рй Гнанаму Дюраисами за их дополнения, учитывающие особенности развивающихся стран. Мишель Стенхауз (Ньюкасл) и Кейт Рихштайн (ВОЗ, Женева) обеспечили великолепную работу как секретари.

Публикация настоящего руководства стала возможна при поддержке Всемирной федерации гемофилии Фонда Катарины Куксон Многопрофильного центра гемофилии Ньюкасла.

**16. СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА И ПОСЛЕДНИЕ ПУБЛИКАЦИИ ВОЗ**

Eikenboom JC, Reitsma PH and Briet E. The inheritance and molecular genetics of von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1, 77-90, 1995.

Kasper CK, Aledort LM, and Counts RB. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 34: 869-72, 1975.

Kasper CK, Mannucci PM, Boulyjenkov V, Brettler DB, Chuansumrit A, Heijnen L, Israngkura P, Kernoff PBA, Peake I, Rickard KA, Schulman S, and Smit Sibinga CT. *Haemophilia in the 1990s: Principles of management and improved access to care. Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 18 (1): 1-10, 1992.

Kessler CM, Gellert GA, Mariani G, Patrick DF and Levine PH. Catalyzing global access to hemophilia care. *Thrombosis and Haemostasis*, 73, 896-7, 1995.

Lakich D, Kazazian H, Antonarakis S, and Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nature Genetics* 5, 236-41, 1993.

Mariani G, Mannucci PM and Cattaneo M. *Desmopressin in bleeding disorders. NATO ASI Series A* 242, Plenum Press, 1995.

Peake I, Seligsohn U, Gitel S, Kitchen S and Zivelin A. The laboratory diagnosis of haemophilia: Recommendations by the Laboratory Activities Committee of the World Federation of Hemophilia. *Haemophilia* 1, 159-64, 1995.

Recommendations on choice of therapeutic products for the treatment of patients with haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand's disease. UK Regional Haemophilia Centre Directors Committee. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 3, 205-14, 1992.

Report of a joint WHO/WFH meeting on the control of haemophilia: carrier detection and prenatal diagnosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 4, 313-44, 1993.

The control and management of haemophilia. Proceedings of a Joint WHO/WFH Meeting, March 1994. *Haemophilia* 1, Supplement 1, 1995.

ВОЗ: Программу по генетике человека. Последние публикации

- 1990 Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia (WHO/HDP/WFH/90.3).
- 1992 Educational Materials on Haemophilia for Families (WHO/HDP/HAEM/EMT/92.1).
- 1992 Educational Materials on Haemophilia for Health Care Professionals (WHO/HDP/HAEM/EMT/92.2).
- 1992 Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Control of Haemophilia: Carrier Detection and Prenatal Diagnosis (WHO/HDP/WFH/92.4).
- 1994 Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Control of Haemophilia: Modern Treatment of Haemophilia (WHO/HDP/WFH/94.6).

**17. ГЛОССАРИЙ**

Концентрат	Концентра́тами являются отфракционированные, высушенные и замороженные факторы или группа факторов свертывания крови. В концентратах содержится соответствующая высокая доза материала, позволяющая быстро останавливать кровотечение. Препарат разводится стерильной водой и вводится в вену (как все препараты крови).
Криопреципитат	Составляющая часть крови человека, выделяемая в процессе оттаивания свежемороженой плазмы. Криопреципитат обогащен факторами VIII, фон Виллебранда и фибриногеном. Он <u>не</u> содержит фактора IX.
Фактор VIII	Один из белков (факторов) свертывания крови, вырабатываемый печенью и поставляемый в кровь. Недостаток или отсутствие фактора VIII называют гемофилией А.
Фактор IX	Один из белков (факторов) свертывания крови, вырабатываемый печенью. Недостаток или

отсутствие фактора называется гемофилией В. Факторы II (протромбин), VII, IX и X составляют "протромбиновый комплекс", и их выработка в организме зависит от наличия витамина К.

Свежезамороженная плазма (СЗП)	Плазма человека, отделенная от клеток крови сразу же после ее получения от донора и глубоко замороженная при – 40°С. СЗП содержит все факторы свертывания крови, но в низкой концентрации. СЗП может быть замороженной в сухом виде (сухая замороженная плазма), что не требует хранения в холоде.
Генотип	Генетическая конституция человека – его наследственная информация. Например, структура генов факторов VIII или IX.
Гемартроз	Кровоизлияние в сустав
Гемофилия А	Недостаток фактора VIII в крови
Гемофилия В	Недостаток фактора IX (известна также как болезнь Крисмаса)
Центр многопрофильной помощи при гемофилии	Центр помощи высокой категории, обеспечивающий полный спектр условий для диагностики и лечения наследственных заболеваний крови.
Местные центры гемофилии	Центры помощи средней категории, обеспечивающий полный спектр условий для диагностики и лечения наследственных заболеваний крови. Местные центры гемофилии должны сотрудничать с центрами многопрофильной помощи при гемофилии.
Гемофилическая артропатия	Болезненный хронический артрит, который развивается как прямой результат неадекватно пролеченного гемартроза. Такого рода артрит особенно очевиден в области крупных синовиальных суставов (плечо, локоть, бедро, колено и голеностопный).
Гемостаз	Механизм предотвращения спонтанных кровоизлияний и неоправданной потери крови из поврежденных сосудов.

Домашняя терапия	Общий термин, определяющий условия, при которых пациент сам или кто-то из его родственников вводит фактор свертывания крови вне амбулатории. В условиях домашней терапии пациента не зависит от медицинского персонала и может быстрее всего оказывать себе помощь.
Ингибиторы	Антитела к одному из факторов свертывания крови, обычно к фактору VIII. Ингибиторы могут развиваться и у тех, кто не страдает гемофилией (приобретенные ингибиторы), в таком случае также требуется лечение фактором свертывания крови.
Фенотип	Внешние признаки человека – внешнее выражение генотипа. Например, уровень фактора VIII или IX в крови человека с ингибиторами.
Свиной фактор VIII	Концентрат фактора VIII приготовленный из плазмы свиной крови. Используется в основном для лечения пациентов с ингибиторами при гемофилии А.
Центр гемофилии первичной	Центр оказания первой помощи людям с наследственными заболеваниями крови. Все подразделения, оказывающие первичную помощь при гемофилии должны сотрудничать с местными центрами и центрами многопрофильной помощи при гемофилии.
Профилактика	Регулярное внутривенное введение факторов свертывания крови с целью предотвращения спонтанного кровотечения.
Рекомбинантные препараты	Концентраты приготовленные по технологиям генной инженерии. В настоящее время существуют рекомбинантные факторы VIII. Рекомбинантный продукт факторов IX и фон Виллебранд только разрабатывается.
Спонтанное кровотечение	Кровотечение, обычно внутреннее, которое

	происходит в любое время без видимой причины. Наиболее опасное проявление тяжелой формы гемофилии А и В.
Болезнь фон Виллебранда	Наследственное заболевание крови вследствие недостаточности фактора фон Виллебранд. Этот фактор связан в крови с фактором VIII.

### Приложение 1

#### **Всемирная федерация гемофилии**

Всемирная федерация гемофилии и является федерацией, члены которой представляют национальные организации из 84 стран.

Основная цель ВФГ способствовать организации специальных услуг, доступных для людей с гемофилией и родственными заболеваниями во всем мире.

Для достижения этой цели ВФГ разрабатывает программы медицинской, психосоциальной, научной и технической поддержки и организует центры профессиональной подготовки. В 23 международных центрах подготовки кадров (ИНТС) учатся люди, оказывающие помощь при гемофилии. В ВФГ разработаны программы объединения в пары для сотрудничества центров и обществ гемофилии из развитой и развивающейся страны, чтобы они оказывали друг другу помощь ресурсами и консультациями. Разрабатываются и другие программы, например, служба поддержки хирургическим отделениям, а также программа «Доступ к управлению», которая включает технологии воздействия на правительство с целью заставить администрацию принять официальные документы по оказанию поддержки при обслуживании пациентов с гемофилией. Подробную новейшую информацию можно получить по адресу:

Исполнительный директор ВФГ

1310 Green Avenue

Tel: + 1 514 933 7944

Suite 500

Fax: + 1 514 933 8916

Montreal

e-mail: wfh@wfh.org

Quebec

Web site: <http://www.wfh.org>

Canada H3Z 2B2

Информацию об официальных центрах подготовки кадров ВФГ можно получить в секретариате. На момент публикации такие центры ВФГ открыты:

Бангкок, Таиланд

Базель, Швейцария

Буэнос-Айрес, Аргентина

Чэпл Хилл, Северная Каролина, США  
Хронинген, Нидерланды  
Хельсинки, Финляндия  
Лёвен, Бельгия  
Лондон, Великобритания  
Лос-Анджелес, США  
Мальме, Швеция  
Милан, Италия  
Нью-Йорк, США  
Оксфорд, Великобритания  
Париж, Франция  
Филадельфия, США  
Рио-де-Жанейро, Бразилия  
Рочестер, Миннесота, США  
Шеффилд, Великобритания  
Сидней, Австралия  
Тель-Авив, Израиль  
Токио, Япония  
Вена, Австрия  
Уорчестер, Массачусетс, США

В настоящее время в ВФГ официально приняты национальные организации следующих стран:

Албания	Гондурас	Панама
Алжир	Венгрия	Парагвай
Аргентина	Исландия	Перу
Австралия	Индия	Филиппины
Австрия	Индонезия	Польша
Бельгия	Иран	Португалия
Боливия		Республика Корея
Бразилия	Ирландия	Румыния
Болгария	Израиль	Россия
Канада	Италия	Сингапур
Чили	Ямайка	Словакия
Китай	Япония	Словения
Колумбия	Кения	Сомали
Коста-Рика	Кувейт	Южная Африка

Хорватия	Латвия	Испания
Куба	Ливан	Швеция
Кипр	Литва	Швейцария
Чехия	Люксембург	Таиланд
Дания	Малайзия	бывшая Югославия
Доминиканская Республика	Мальта	Македония
Египет	Марокко	Тринидад и Тобаго
Сальвадор	Непал	Тунис
Эстония	Нидерланды	Турция
Финляндия	Новая Зеландия	Великобритания
Франция	Никарагуа	
Грузия	Нигерия	
Германия	Норвегия	США
Греция	Пакистан	Уругвай
Гватемала	Венесуэла	Зимбабве

За дополнительной информацией обращайтесь в секретариат.

### Цели ВФГ

В стратегическом плане ВФГ сформулированы 5 целей.

1. Способствовать созданию и развитию системы услуг наивысшего уровня в диагностике, многопрофильной помощи и поддержке для людей с гемофилией и родственными заболеваниями во всем мире.
2. Содействовать разработке и внедрению программ, решающих местные особенные проблемы, мешающие людям с гемофилией и их семьям в развивающихся странах получать всестороннюю помощь.
3. Способствовать образованию и повышению квалификации людей, оказывающих помощь пациентам с гемофилией, а также самих пациентов, членов их семей, относительно организации медицинских услуг, общественной работы и взаимоотношений с окружающими наиболее эффективными способами.
4. Поддерживать исследования в области лечения гемофилии и родственных заболеваний, а также развитие технологической базы исследований.
5. Стремиться к осуществлению своих целей через соответствующую организацию работы на международном, региональном и национальном уровнях.

### Практическая работа по реализации целей и задач

Стратегическое планирование требует непрерывной ответственной работы с энтузиазмом и преданностью конкретных людей. Основная задача ВФГ – способствовать организации всесторонней помощи всем семьям, где выявлена гемофилия. Основу решения этой задачи составляет современное образование, и ВФГ прилагает все усилия, чтобы распространять новейшую информацию о гемофилии на всех уровнях общества. Например:

- Раз в два года проводится Международный конгресс ВФГ, на который приглашаются все заинтересованные в организации многопрофильной помощи при гемофилии люди: ученые, врачи, парамедицинские работники, сами пациенты с гемофилией и члены их семей.
- Проводятся регулярные семинары специально для представителей развивающихся стран, которые заинтересованы в организации квалифицированной помощи при гемофилии. На семинарах учитываются особенности стран-участниц, и могут быть организованы даже демонстрации лабораторных технологий, т.н. влажные семинары.
- Ежеквартально издается официальный международный журнал Всемирной федерации гемофилии «Гемофилия» (CODEN HAEMF4 ISSN 1351-8216). Журнал выпускается издательством Оксфорда Blackwell Science Ltd по адресу  
Osney Mead, Oxford, OX2 0EL, UK  
Tel: +44 1865 206206  
Fax: +44 1865 71205

Журнал содержит статьи, оригинальные документы и отчеты о лечении гемофилии.

- То же оксфордское издательство выпустит Руководство по лечению гемофилии, в котором изложена детальная информация по лечению как для врачей, так и для парамедицинского персонала.
- Иллюстрированный справочник по гемофилии, включающий разделы по ВИЧ-инфекции, в помощь тем, кто проводит обучающие семинары по общим вопросам гемофилии и ее лечению.
- Издан «Паспорт пациента с гемофилией», включающий списки центров и обществ гемофилии, а также услуг, которые они предоставляют.
- Разработано Руководство по организации национальной общественной организации в помощь тем, кто занимается развитием национальной системы помощи при гемофилии.

- В Интернете создан форум по гемофилии для профессионального консультирования специалистов по вопросам оказания помощи при гемофилии.

Подробности спрашивайте в секретариате ВФГ.

С 1969 года ВФГ была признана как неправительственная организация – официальный партнер ВОЗ. Сотрудничество направлено на развитие лечебных и лабораторных исследовательских технологий в общей системе здравоохранения, а также в области гемофилии на уровне отдельного государства. См. раздел последних публикаций с отчетами о совместной деятельности ВОЗ и ВФГ.

## Приложение 2