

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
26 березня 2025 року № 537

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ПЕРВИННОЇ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ГЕМОФІЛІЯ А**

ВСТУП

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (далі - УКПМД) «Гемофілія А» розроблений відповідно до Методики, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України № 751 від 28 вересня 2012 року «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі Клінічної настанови, заснованої на доказах «Гемофілії», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій. Ознайомитися з текстом клінічної настанови «Гемофілії» можна за посиланням: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з гемофілією А. Основними завданнями при розробці протоколу було забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів з гемофілією А, створення єдиних принципів щодо профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів, а також обґрунтування кадрового забезпечення та ресурсного оснащення закладу охорони здоров'я (далі - ЗОЗ).

Робочу групу з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Гемофілії», до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей, створено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 «Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги» (зі змінами).

Розробка клінічного протоколу лікування гемофілії, ґрунтується на доказах вкрай важливих для зниження захворюваності, смертності та покращення якості життя людей з гемофілією (далі - ЛЗГ). Знання загальних принципів лікування та різноманітних аспектів медичної допомоги при гемофілії А лікарями усіх спеціальностей дозволить забезпечити базис для розвитку комплексної спеціалізованої системи допомоги людям, що живуть з гемофілією А.

Перелік скорочень, що використовуються у протоколі

АВФ	Артеріовенозна фістула
АКК	Амінокапронова кислота
АКТ	Антикоагулянтна терапія
АТТ	Антитромботична терапія
АЧТЧ	Активований частковий тромбопластиновий час
в/в	Внутрішньовенний шлях введення
в/м	Внутрішньом'язовий шлях введення
ВА	Вовчаковий антикоагулянт
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТЕ	Венозна тромбоемболія
ВФГ	Всесвітня федерація гемофілії
ВЧК	Внутрішньочерепний крововилив; внутрішньоцеребральний крововилив
ВЧКГ	Варіація числа копій генів
ДДАВП	1-дезаміно-8D-аргінін-вазопресин (десмопресин)
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗТП	Збіднена на тромбоцити плазма
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
ІТ	Індукція імунної толерантності
КАПК	Концентрат активованого протромбінового комплексу
КТ	Комп'ютерна томографія
КФК	Концентрат фактора коагуляції
ППН	Подовжений період напіввиведення
СПН	Стандартний період напіввиведення
ЛЗГ	Люди з гемофілією
МО	Міжнародна одиниця
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
БО	Бетезда одиниця
ОРА	Опорно-руховий апарат
ПГД	Передімплантаційний генетичний аналіз
ПГС	Повногеномне секвенування
ПЕГ	Поліетиленгліколь
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПЦВД	Пристрій для центрального венозного доступу
ПЧ	Протромбіновий час
ПНП	Пул нормальної плазми
п/ш	Підшкірний шлях введення

РНК	Рибонуклеїнова кислота
РЧКС	Середньорічна частота крововиливів у суглоби
СНП	Секвенування наступного покоління
УЗД	Ультразвукове дослідження
ОРА	Опорно-руховий апарат
ХфВ	Хвороба фон Віллебранда
ЦНС	Центральна нервова система
ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
ФР	Фактор ризику
FVIIa	Фактор VII, активований FVII
FVIII	Фактор VIII
HJHS	Шкала оцінки функціонального стану суглобів при гемофілії
IgG	Імуноглобулін G
PRICE	Захист, спокій, лід, компресія, піднімання
rFVIIa	Рекомбінантний активований фактор VII
RICE	Спокій, компресія, лід, піднімання
VWF	Фактор фон Віллебранда
Форма № 025/о	форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974
Форма № 112/о	форма первинної облікової документації № 112/о «Історія розвитку дитини №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 976/25736

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1 Діагноз. Гемофілія А (класична гемофілія) – спадкова недостатність фактора VIII (FVIII)

1.2. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

D66 Спадкова недостатність фактора VIII

1.3. Протокол, призначений для: керівників ЗОЗ та їх заступників, фізичних осіб - підприємців, які провадять господарську діяльність з медичної практики та/або мають право на надання реабілітаційної допомоги згідно із законодавством, та надають медичну допомогу відповідного виду, лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів: педіатрів, терапевтів, гематологів, імунологів, ортопедів, генетиків, стоматологів, акушер-гінекологів, лікарів з лікувальної фізкультури, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з гемофілією .

1.4. Мета протоколу. Забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу до медичної допомоги людям з гемофілією А на основі доказів ефективності медичних втручань та даних доказової медицини; встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів з гемофілією А.

1.5. Дата складання протоколу 2025 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2028 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу.

Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Авер'янов Євгеній Валентинович	завідувач відділення хірургічної гематології Інституту гематології та трансфузіології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Гартовська Ірина Радомирівна	завідувач центру гематології та трансплантації кісткового мозку комунального некомерційного підприємства «Київський обласний онкологічний диспансер Київської обласної ради», доцент кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони

Красівська Валерія Валеріївна	здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; старший науковий співробітник державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Сташишин Олександра Василівна	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Глушко Наталія Любомирівна Кались Андрій Степанович	завідувач відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні; керівник хірургічної групи для пацієнтів з гемофілією державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Вільчевська Катерина Вікторівна Королюк Ольга Ярославівна	завідувач Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»; доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>)

Рецензенти

Кучер Олена Володимирівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, професор, д.м.н.;
Дягіль Сергіївна	Ірина завідувач відділення онкогематології та трансплантації стовбурових клітин державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» професор, д.м.н.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Гемофілія А – рідкісне спадкове порушення згортання крові обумовлене дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII). Хвороба успадковується через X-хромосому з мутацією гена *F8*. Певна частка випадків гемофілії А є результатом спонтанних генетичних варіацій у гені *F8*, відтак, не всі пацієнти матимуть спадковий анамнез хвороби. Здебільшого хворіють чоловіки, які успадкують змінену материнську X-хромосому. У жінок захворюваність на гемофілію А (рівень FVIII <40 МО/дл) надзвичайно рідкісне явище, переважно обумовлене змінами в обидвох X-хромосомах або пошкодженням однієї X-хромосоми за умов неактивності іншої. Жінка з однією зміненою X-хромосомою вважається носієм гемофілії А.

Серед усіх форм гемофілії частка гемофілії А складає 80-85%. Поширеність гемофілії А становить 17,1 випадків на 100 тисяч чоловічого населення, з них 6,0 випадків тяжких форм; поширеність серед новонароджених – 24,6 випадків на 100 тисяч хлопчиків, з них 9,5 випадків тяжких форм.

Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII, ускладнення з боку опорно-рухового апарату (далі - ОРА) та інші серйозні наслідки хвороби, зазвичай, виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носіїв та потребують позитивних лікувально-превентивних заходів, що попереджають розвиток ускладнень захворювання.

II. Загальна частина

Гемофілія А – це зчеплене з X-хромосомою рецесивне захворювання, спричинене дефіцитом функціонального фактора згортання плазми крові VIII (FVIII), який може передаватися у спадок або виникати внаслідок спонтанної мутації.

Дефіцит фактора VIII проявляється у вигляді спонтанного або вторинного, після травми геморагічного синдрому, і потребує ранньої діагностики, в т.ч. на пренатальному етапі з залученням спеціалістів з генетичної діагностики та планування сім'ї, та позитивних лікувально-превентивних заходів, що попереджають розвиток ускладнень захворювання.

Профілактика з раннього дитячого віку - найкращий спосіб універсальної профілактики для усіх ЛЗГ.

Стандартом лікування усіх пацієнтів з тяжкими формами гемофілії А та пацієнтів середнього ступеня тяжкості з тяжким фенотипом кровотеч є регулярна замісна терапія (профілактика) з використанням плазматичних або рекомбінантних концентратів факторів коагуляції (далі - КФК) зі стандартним або пролонгованим періодом напіввиведення (далі - СПН/ППН), нефакторних препаратів або інших гемостатичних препаратів, яку починають у віці до 3 років для попередження кровотеч та запобігання ускладнень з боку органів опорно-рухового апарату (ОРА). Розвиток інгібіторних алоантитіл до FVIII може серйозно ускладнити лікування генетичних випадків.

Важливим є комплексне лікування проявів гемофілії та її ускладнень за участю мультидисциплінарної команди фахівців - оперативне лікування епізодів кровотеч, включно з подальшим контролем болю; лікування ускладнень ОРА; профілактику та лікування інгібіторів; лікування супутніх захворювань; догляд за зубами; регулярну соціально-психологічну оцінку та підтримку;

Проведення регулярного навчання пацієнтів та членів їх родин особливостям лікування гемофілії вдома та створення можливостей для домашнього лікування пацієнтів з дотримання ухваленого лікарем режиму лікування – є невід'ємною частиною життя ЛЗГ.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

1. Первинна медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу

Попередження народження дітей з гемофілією А можливе лише за умови виявлення лікарями загальної практики - сімейними лікарями, лікарями терапевтами пацієнтів з групи ризику щодо наявності або носійства коагулопатій та направлення таких пацієнтів на консультацію до лікаря гематолога, лікаря гематолога дитячого.

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним та потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування

На сьогодні не існує можливості вилікування або специфічної профілактики гемофілії А, яка б дозволила уникнути хвороби. Проте, рання діагностика та профілактична замісна терапія позитивно впливає на перебіг захворювання. Зважаючи на рецесивне успадкування мутації гену в Х-хромосомі (X^h), усі доньки чоловіка з гемофілією А будуть гетерозиготними носіями патологічного гену, тоді як сини можуть бути здоровими (якщо успадковують Х-хромосому від здорової матері) або хворими (якщо успадковують X^h від матері-носія); жінки-носії передають хворобу синам (50% ймовірності для плода чоловічої статі, якщо батько здоровий), а через дочок-носіїв (50% ймовірності для плода жіночої статі, якщо батько здоровий) – віддаленим поколінням.

До 30% пацієнтів не мають сімейного анамнезу, що обумовлено спонтанними генетичними варіаціями. Відтак, єдиним способом запобігання народження дітей з гемофілією А є генетичне дослідження носіїв, проведення преконцепційної підготовки та пренатальної діагностики. Практична реалізація такого підходу вимагає наявності ресурсів, досвідчених фахівців генетиків, сертифікованої спеціалізованої лабораторії, доступності методів генетичного тестування.

Необхідні дії

Обов'язкові

Виявляти групи ризику пацієнтів щодо підозри на наявність коагулопатій відповідно до інформації, наведеної у таблиці 3 пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Надавати інформацію особам з груп ризику щодо можливого успадкування захворювання, проявів та перебігу гемофілії.

Скеровувати осіб з підозрою на гемофілію та потенційних носіїв гемофілії до лікаря гематолога, лікаря гематолога дитячого, для діагностики, встановлення діагнозу, підбору ефективного лікування та подальшого спостереження впродовж життя.

Пояснювати пацієнтам/батькам/опікунам важливість постійно мати при собі документи з інформацією щодо точного діагнозу, наявності інгібітора, групи крові, резус-приналежності та конкретних рекомендацій на випадок кровотечі.

Бажані

Направляти пацієнтів з групи ризику, які планують стати батькам, на генетичне консультування.

2) Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовані на виявлення у пацієнтів підвищеної схильності до кровотеч з ураженням органів-мішеней.

Ймовірність діагнозу збільшується, якщо схожі симптоми (або встановлений діагноз) мали родичі чоловічої статі по лінії матері. Для встановлення клінічного діагнозу гемофілії таких пацієнтів необхідно скерувати на консультацію до лікаря-гематолога / лікаря гематолога дитячого.

Лікарі, що надають первинну медичну допомогу, лікарі терапевти, лікарі педіатри повинні запідозрити у пацієнта гемофілію А чи В у випадку наявності аномальних кровотеч гематомного типу з частим ураженням суглобів (рецидивуючі гемартрози) здебільшого у пацієнтів чоловічої статі, які починають проявлятися у віці, коли дитина починає активно рухатися, або крововиливами відразу після народження (при тяжких формах хвороби). У випадку легшої форми хвороби дані симптоми можуть з'являтися у дітей старших вікових груп чи дорослих.

Обґрунтування

Обидві хвороби характеризуються подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу (далі - АЧТЧ). Проте, подовження АЧТЧ не є специфічним виключно для гемофілії (можливе при хворобі фон Віллебранда (далі - ХфВ), дефіциті факторів XI, XII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену, а також внаслідок застосування гепарину та за наявності вовчакового антикоагулянту).

Визначення активності FVIII у плазмі крові дозволяє диференціювати гемофілію А й гемофілію В та встановити ступінь тяжкості гемофілії. Пацієнтам з низькою активністю FVIII показане визначення активності фактора фон Віллебранда (далі - VWF) для диференційної діагностики з ХфВ.

У жінок-носіїв можливі симптоми за умови низьких фенотипових рівнів FVIII (<50 МО/дл). Зазвичай, це аномальні кровотечі після травми або медичних втручань, а також проблеми специфічні для жінок – менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді. У таких рідкісних випадках жінка може мати легку, помірну або навіть тяжку форму гемофілії А. У людей з тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть бути небезпечними та становити загрозу для життя що класифікуються відповідно до таблиці 2, наведеної у пункті 1 розділу IV цього УКПМД. Процедура діагностики та принципи лікування у жінок, такі ж як у чоловіків.

Необхідні дії

Обов'язкові

Клінічний огляд пацієнта включає: збір скарг (аномальні кровотечі, надмірні і надто тривалі кровотечі після травм чи медичних втручань, поява синців або гематом непропорційна до травматичного впливу або навіть без очевидної причини, типова локалізація крововиливів (суглоби, м'язи, м'які тканини), переважне ураження осіб чоловічої статі) та детального персонального та сімейного анамнезу пацієнта відповідно до додатка 3 до цього УКПМД; фізикальне обстеження пацієнта для виявлення типових ознак гемофілії А

Лабораторні дослідження включають: загальний аналіз крові з формулою, визначення протромбінового часу (далі - ПЧ), визначення активованого часткового тромбoplastинового часу (далі - АЧТЧ).

Інструментальні обстеження у випадку первинного звернення зі скаргами на болі та розпирання у суглобі (для діагностики раннього гемартрозу) включають: ультразвукове дослідження (далі – УЗД) суглоба, рентгенографію суглоба.

Скерувати пацієнта з підозрою на гемофілію А чи В на консультацію до лікаря-гематолога / лікаря-гематолога дитячого.

3) Лікування

Положення протоколу

Лабораторне, генетичне та фізикальне обстеження, встановлення діагнозу та підбір ефективного лікування пацієнтам з гемофілією проводиться лікарем гематологом, лікарем гематологом дитячим у ЗОЗ що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

Лікар загальної практики – сімейний лікар симптоматичне лікування, здійснювати контроль виконання призначеного лікарем-гематологом / лікарем гематологом дитячим лікування.

Обґрунтування

Доведено, що правильно підібрана супутня медикаментозна терапія та корекція факторів ризику (далі - ФР) покращують довгостроковий прогноз у пацієнтів з гемофілією.

Для лікування пацієнта з гемофілією застосовуються медикаментозні та немедикаментозні засоби з метою досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень гемофілії з боку ОРА, інших органів та систем та ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Навчання пацієнта щодо особливостей перебігу захворювання, необхідності чіткого дотримання призначеного лікування, щодо потенційних побічних дій призначених препаратів та можливих взаємодій лікарських засобів.

Немедикаментозні методи лікування передбачають надання рекомендацій щодо корекції наявних ФР та модифікації способу життя.

Медикаментозне лікування супутніх та коморбідних захворювань проводиться згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Слід уникати призначення: нестероїдних протизапальних препаратів (далі - НПЗЗ), (за винятком селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)), антиагрегантів, антикоагулянтів та здійснення внутрішньом'язових ін'єкцій.

У випадку неможливості моніторингу стану пацієнта або підозри щодо виникнення кровотечі пацієнт госпіталізується до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

У критичних ситуаціях пацієнти з гемофілією направляються до відділень інтенсивної терапії (далі - ВІТ) для надання екстреної медичної допомоги.

Бажані:

Надати пацієнту роздрукований лист «Пам'ятка для пацієнта (батьків/опікунів дитини) з гемофілією А та носія», що розміщений у додатку 7 до цього УКПМД.

ЛЗГ та члени їхніх родин/опікуни повинні отримувати належне навчання щодо усіх аспектів допомоги при гемофілії, зокрема, щодо профілактики та лікування кровотеч та порушення роботи опорно-рухового апарату, а також стосовно основних навичок самостійного надання допомоги, в тому числі щодо розпізнавання кровотечі, самостійного лікування, ведення медичних записів, догляду за зубами та управління ризиками.

4) Подальше спостереження

Положення протоколу

Постійне спостереження проводиться усім пацієнтам з гемофілією а особливо пацієнтам з ускладненим перебігом для забезпечення профілактики ускладнень. Проведення спостереження потребує тісної співпраці лікарів ЗОЗ, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, а також лікарів гематологів дитячих та лікарів гематологів, які лікують дорослих пацієнтів для забезпечення наступності у лікуванні.

Лікар загальної практики-сімейний лікар сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців та проводить моніторинг стану для попередження або запобігання прогресування ускладнень.

Обґрунтування

Досягнення та підтримка цільового рівня факторів коагуляції вимагає постійного лікарського спостереження з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо лікування, необхідної корекції лікування (за необхідності), дотримання графіка необхідних обстежень та корекції ФР у пацієнтів з гемофілією.

Важливе значення має моніторинг та лікування супутніх клінічних станів: серцево-судинних захворювань (далі - ССЗ), цукрового діабету (далі – ЦД), артропатії, тощо.

Необхідні дії

Обов'язкові

Планові обстеження проводяться для дорослих пацієнтів з гемофілією А - 1 раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) - для дітей та включають оцінювання: гематологічних показників (лабораторні обстеження); функції опорно-рухового апарату відповідно до додатку 6 до цього УКПМД, за необхідності - із застосуванням інструментальних методів дослідження; якості життя.

За наявності супутніх захворювань та їх ускладнень спостереження та лікування пацієнтів проводиться згідно з відповідними чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

На усіх етапах спостереження необхідно підтримувати мотивацію пацієнтів щодо дотримання режиму самостійної профілактичної замісної терапії, дотриманні заходів з модифікації способу життя; за необхідності проводити корекцію призначень.

2. Спеціалізована медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу

Попередження народження дітей з гемофілією А можливе лише за умови проведення медико-генетичного консультування з прекоцепційною підготовкою або пренатальною діагностикою у сім'ях високого ризику (носії та особи з гемофілією А).

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним та потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування

Генетична діагностика гемофілії має важливе значення для визначення біології захворювання, встановлення діагнозу у складних випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів, виявлення жінок-носіїв та надання пренатальної діагностики за бажанням. Генетичне дослідження не завжди дозволяє виявити варіант мутації, яка зумовлює певний фенотип. Під час генетичного консультування людини з гемофілією, направленої на генетичне тестування, необхідно завжди підкреслювати таку можливість.

Перед направленням на генетичне дослідження проводиться генетичне консультування для якого рекомендовано зібрати детальний сімейний анамнез, провести фенотиповий скринінг на рівень FVIII, на антиген та визначення активності VWF, що полегшує в подальшому інтерпретацію результатів.

Під час генетичного консультування пацієнти повинні також отримати інформацію та поради щодо пренатальної діагностики, ведення вагітності та пологів у носіїв гемофілії.

Приблизно 0,6% пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А та 2,9% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії А не матимуть ідентифікованого генетичного варіанту в ДНК гена F8 при застосуванні сучасних діагностичних методів, які охоплюють всі кодуючі та регуляторні області F8, але не глибокі інтронні послідовності.

Аналіз генотипу слід пропонувати усім людям із ознаками порушення гемостазу (пробанди) та членам їхніх родин, які перебувають у групі ризику.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Виявляти осіб з високим ризиком (пробанди, облігатні та потенційні носії) та забезпечити їм постійне спостереження, консультування та спеціалізовану медичну допомогу.

Пропонувати проводити генетичне консультування особам високого ризику з обговоренням питань планування сім'ї, щодо рішення народити дитину та можливих ускладнень.

Пропонувати пробандам та носіям генетичне дослідження з чітким поясненням процедури тестування, переваг і обмежень тесту, можливих наслідків результатів дослідження відповідно до інформації, наведеної у додатку 1 до цього УКПМД

Бажані:

Пропонувати пренатальну діагностику шляхом забору ворсин хоріона або амніоцентезу для родин, які хочуть бути готовими до народження дитини з гемофілією або припинити вагітність у випадку наявності гемофілії у плода.

Пропонувати передімплантаційну генетичну діагностику підтвердженням носіям варіанту *F8* з метою відбору ембріона, який не призведе до народження хлопчика з гемофілією А.

2) Діагностика

Положення протоколу

Діагноз гемофілія А встановлюється лікарем-гематологом / лікарем-гематологом дитячим у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією, на підставі типових клінічних симптомів та ознак, даних персонального й родинного анамнезу, лабораторного дослідження, який підтверджує порушення коагуляції, та зниження активності FVIII в крові ≤ 40 МО/дл.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби та встановлення діагнозу у тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носій.

Встановлення діагнозу гемофілія А передбачає визначення ступеня тяжкості захворювання та виявлення можливих ускладнень гемофілії А.

Діагностичні заходи передбачають проведення скринінгу на інгібітори у відповідних групах ризику, оцінку стану і функції ОРА, скринінг на інфекції, що передаються через переливання препаратів крові, з метою раннього виявлення типових ускладнень гемофілії А.

Обґрунтування

За наявності типових симптомів гемофілії (тривалі спонтанні та/або травматичні крововиливи, найчастіше в опорно-руховий апарат, переважно внутрішньосуглобові крововиливи у великі синовіальні суглоби — гомілковостопні, колінні та ліктьові, часто в плечові, променево-зап'ясткові та кульшові суглоби; гемофілічні кровотечі також часто трапляються у м'язи і слизові оболонки, рідше — в інші м'які тканини, головний мозок та внутрішні органи) та анамнестичних даних проводиться лабораторний скринінг, який підтверджує порушення коагуляції та виключає геморагічні розлади, пов'язані з патологією тромбоцитів. Верифікація діагнозу гемофілії А та встановлення ступеня тяжкості хвороби вимагає визначення рівня FVIII в крові за умови

виключення рідкісних геморагічних розладів, які можуть асоціюватися із зниженням FVIII (наприклад, XfB тип 2 N та тип 3). За можливості проводиться генетичне дослідження пробанда з наступним обстеженням носіїв.

Скринінг та аналізи на інгібітори, які в даний час є найсерйознішим ускладненням гемофілії, є життєво важливим для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії, яка є основою медичного лікування та елімінації інгібіторів. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках, зазначених у таблиці 4, розділу IV цього УКПМД.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби та встановлення діагнозу у тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носіїв.

Необхідні дії

Обов'язкові

Клінічний огляд пацієнта включає:

збір скарг та детального персонального та сімейного анамнезу пацієнта; проведення фізикального обстеження для виявлення типових ознак гемофілії А з особливим акцентом на стан та функцію ОРА, можливих ускладнень відповідно до додатку 4 до цього УКПМД.

Лабораторне обстеження включає:

загальний аналіз крові з формулою для виявлення анемії та тромбоцитопенії;

аналіз функції тромбоцитів (агрегометрія);

коагулограма (ПЧ, АЧТЧ);

тести для оцінки функції печінки (активність трансаміназ, білірубін, альбумін) та нирок (сечовина, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації);

визначення активності FVIII у плазмі крові; піковий рівень фактора слід вимірювати через 15–30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми можна визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10–11 зразків крові, відібраних протягом 32–96 годин), або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК, за неможливості – корекційні дослідження з пулом нормальної плазми (далі - ПНП) та FVIII-дефіцитною плазмою. Особливості проведення дослідження зазначено у пункті 2 розділу IV цього УКПМД;

кількісне визначення титру інгібітора FVIII з використанням Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда показане у випадках, зазначених у таблиці 4 розділу IV цього УКПМД, для пацієнтів з нещодавно діагностовано гемофілією А кожні 6-12 місяців, та при виникненні кожного епізоду кровотечі, якщо проводиться профілактичне лікування концентратом FVIII, надалі щороку, додатково за наявності показань. У випадку терапії нефакторними препаратами, рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний;

скринінг інфекцій, які передаються через переливання препаратів крові (маркери вірусних гепатитів В і С, ВІЛ) перед лікуванням, в подальшому

періодично для пацієнтів, які отримують плазмові концентрати FVIII або інші препарати крові.

визначення АЧТЧ або активності FVIII у пуповинній крові усіх новонароджених хлопчиків від матерів-носіїв (підтверджених або потенційних) для діагностики гемофілії; якщо при першому аналізі показник FVIII знаходився у нижній межі діапазону норми провести повторний аналіз у віці 6 місяців.

Інструментальні методи обстеження:

візуалізаційні дослідження для оцінки ступеня уражень ОРА (на ранніх стадіях та у дітей - УЗД, магнітно-резонансну томографію (далі – МРТ); на пізніх стадіях гемофілічної артропатії – рентгенографія суглобів, відповідно до додатку 6 до цього УКПМД;

візуалізаційні методи за підозри на крововилив залежно від локалізації: нейросонографія, комп'ютерну томографію (далі – КТ) / МРТ мозку; ультрасонографія, КТ / МРТ черевної порожнини, заочеревинного простору відповідно до додатку 4 до цього УКПМД;

фіброгастодуоденоскопія в усіх випадках шлунково-кишкової кровотечі.

Консультації лікарів: офтальмолога, отоларинголога, стоматолога, хірурга, ортопеда, травматолога, гінеколога, залежно від клінічних проявів та ускладнень гемофілії.

Бажані

Генетичне дослідження:

у пробанда: генотипування для визначення основного генетичного варіанту та оцінки глибини тяжкості фенотипу; передбачення ризику появи інгібітора; передбачення відповіді на індукцію імунної толерантності; визначення доступності методів маніпуляцій генами відповідно до додатку 1 до цього УКПМД;

у безсимптомних носіїв та жінок з низьким фенотиповим рівнем FVIII: генотипування для визначення наявності генетичного варіанта у гені *F8*; дослідження генетичної / епігенетичної основи фенотипу, пренатальна діагностика під час вагітності.

3) Профілактична терапія при гемофілії А

Положення протоколу

Профілактична терапія при гемофілії розрізняється за часом ініціації та полягає у регулярному введенні терапевтичних препаратів (плазматичних або рекомбінантних КФК), спрямованих на підтримку гемостазу з метою запобігання кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, що призводять до артропатії та інвалідності. Усі режими профілактичної терапії забезпечують значні переваги порівняно з епізодичною замісною терапією.

Профілактична терапія гемофілії, подальший регулярний контроль відповіді на лікування, корекція терапії за необхідності, здійснюється в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

Пацієнтам / батькам / опікунам пацієнтів надається роз'яснювальна інформація щодо необхідності профілактичної терапії та важливості її постійної підтримки.

Обґрунтування

Доведено, що розпочата на початку життя профілактична терапія (у віці до 3 років, бажано до виникнення першого крововиливу) високими й середніми дозами плазматичних або рекомбінантних КФК із стандартним/подовженим періодом напіввиведення (далі - СПН/ППН) або препаратами нефакторної замісної терапії асоціюється із зниженням частоти суглобових кровотеч на 90% і більше, середнім показником річної частоти крововиливів у суглоби (РЧКС) менше 3, значущим сповільненням дегенеративних змін у суглобах. Профілактика також забезпечує захист від інших типів кровотеч, зокрема істотно зменшує ризик внутрішньочерепних крововиливів (далі - ВЧК), які є найвищими у дуже маленьких дітей.

Довгострокові переваги профілактики: зниження хронічного болю, функціональних обмежень та інвалідності внаслідок пошкодження ОРА; зменшення потреби в ортопедичній хірургії, невідкладній допомозі, госпіталізації та тривалості перебування у стаціонарі; можливість регулярного відвідування освітніх, рекреаційних та професійних заходів; покращення якості життя ЛЗГ.

Профілактика дає можливість ЛЗГ вести здоровий та активний спосіб життя, включаючи участь у більшості фізичних та соціальних видах діяльності (вдома, у школі, на роботі та в громаді), співставно з людьми без гемофілії.

За неможливості забезпечення ефективної профілактики доцільно мінімізувати можливість травми у дитинстві, надалі здійснювати вибір професії не пов'язаний з фізичним навантаженням або ризиковою поведінкою.

Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендоване посилення профілактики з вимірюванням залишкових рівнів FVIII. Будь-який пацієнт, який не відповідає на адекватну замісну терапію FVIII, але така відповідь була у минулому, перед підйомом дози повинен пройти тест на інгібітор.

У пацієнтів із гемофілією А та утрудненим венозним доступом (за критеріями, наведеними у додатку 8 до цього УКПМД), можливе встановлення пристрою центрального венозного доступу (далі - ПЦВД). Часто саме встановлення ПЦВД супроводжується ускладненнями й ризиками, пов'язаними з хірургічною імплантацією ПЦВД, тому у пацієнтів з утрудненим венозним доступом для проведення профілактичного лікування надається перевага нефакторній профілактичній терапії з підшкірним (далі - п/ш) шляхом введення.

Необхідні дії

Обов'язкові

Профілактична терапія може призначатися у будь-якому віці, у тому числі для пацієнтів з наявністю інгібіторів, відповідно до пункту 2, розділу IV та додатку 2 до цього УКПМД, важливо підтримувати сталий рівень FVIII в крові вище 3-5 МО/дл.

Пацієнтам з тяжким фенотипом гемофілії А (особливо дітям) рекомендується ранній початок профілактики концентратами факторів коагуляції FVIII із СПН/ППН або нефакторними препаратами для профілактичної терапії, такими як моноклональні антитіла, до початку ураження суглобів та, в ідеалі - до 3 років, з метою запобігання спонтанним та проривним кровотечам, включаючи гемартрози, які можуть призвести до ураження суглобів.

Для підлітків та дорослих з гемофілією, у яких є ознаки ураження суглобів і які ще не були на профілактиці, рекомендується розпочинати третинну профілактику з метою зменшення кількості гемартрозів, спонтанних та проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії.

Під час профілактичного лікування концентратом FVIII кожні півроку (за потреби – частіше) та при виникненні кожного епізоду кровотечі проводиться лабораторний контроль інгібіторів. У випадку терапії нефакторними препаратами, рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний. У випадку виникнення кровотеч проводиться корекція режиму терапії згідно з пунктом 3 розділу IV цього УКПМД (таблиці 9 та 11).

У випадку відсутності відповіді на адекватну замісну терапію фактором у пацієнта, який демонстрував відповідь у минулому, перед підвищенням дози проводиться тест на інгібітор.

Перед призначенням профілактичного лікування КФК FVIII, необхідно врахувати клінічні особливості пацієнта, наведені у пункті 2 розділу IV цього УКПМД (таблиця 6), та визначити: вихідну активність FVIII (не раніше, ніж через 72 години після останнього введення плазматичного або рекомбінантного КФК FVIII із СПН/ППН); рівень відновлення (рівень FVIII через 30 хвилин після введення плазматичного або рекомбінантного концентрату FVIII); період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII.

Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендується підвищення рівня профілактичного засобу з вимірюванням залишкових рівнів фактора та, за необхідності, проведення відповідних ортопедичних втручань.

Пацієнтам із помірно/тяжкою формою гемофілії А, особливо тим, хто переніс небезпечну для життя кровотечу (наприклад, ВЧК), проводять профілактику концентратами FVIII або нефакторними препаратами з метою запобігання повторних кровотеч, що загрожують життю. Це особливо важливо протягом перших 3–6 місяців після ВЧК, оскільки у цей період ризик рецидиву найвищий.

Кожен випадок проривної кровотечі на фоні профілактики вимагає додаткового введення кровоспинних засобів (плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та інші) або препаратів шунтуючої дії та проведення лабораторного контролю.

Надавати інформацію пацієнтам/батькам/опікунам щодо важливості уникнення застосування НПЗЗ, антиагрегантів, антикоагулянтів та внутрішньом'язових ін'єкцій.

Бажані:

За необхідності провести встановлення ПЦВД пацієнтам з утрудненим венозним доступом.

Проведення навчання пацієнтів/батьків/опікунів самостійно проводити профілактичні заходи: введення препаратів через ПЦВД, проведення внутрішньовенних (далі - в/в) інфузій/ін'єкції або підшкірних (далі - п/ш) ін'єкцій препаратів.

Після відповідного навчання пацієнтів/батьків/опікунів щодо своєчасного та точного ведення графіка введення профілактичних засобів, їх дозування, розпізнавання появи небажаних явищ, побічної дії або алергічних реакцій (якщо такі виникали під час застосування профілактичних засобів) та епізодів кровотеч на фоні профілактики, розглянути можливість домашнього лікування пацієнта.

4) Лікування гемофілії А

Положення протоколу

Лікування гемофілії А є комплексним і включає: постійну замісну профілактичну терапію; екстрені втручання у випадку епізодів кровотечі; усунення больового синдрому; профілактику та лікування інгібіторів, лікування ускладнень з боку ОРА та супутніх захворювань. Призначення лікування здійснюється індивідуально для кожного пацієнта лікарем гематологом, лікарем гематологом дитячим у ЗОЗ, де надається спеціалізована медична допомога пацієнтам з гемофілією.

Основним методом лікування гемофілії А є замісна терапія, яка здійснюється впродовж життя у режимі профілактичної терапії. Якщо пацієнт не отримував первинної або вторинної профілактики (відповідно до класифікації профілактики гемофілії А на основі моменту її початку), профілактична терапія повинна бути призначена у будь-якому віці і проводиться тривало, здебільшого пожиттєво.

Обґрунтування

Застосування концентратів FVIII, може призводити до утворення інгібіторів – антитіл класу IgG до екзогенного FVIII, які нейтралізують дію введених КФК та частіше зустрічаються при тяжких формах гемофілії А. Поява інгібіторів є найтяжчим ускладненням гемофілії, яке вимагає постійного скринінгу і специфічного ведення та асоціюється з утрудненим контролем кровотеч, вищим ризиком ускладнень з боку ОРА, більшими витратами на лікування, частішою потребою у госпіталізації та у п'ятеро вищими показниками смертності.

У раніше нелікованих пацієнтів кумулятивна частота появи інгібіторів $\approx 30\%$; з них 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта (21%) протягом перших 75 експозицій. Це обумовлює потребу регулярного скринінгу на інгібітори під час замісної терапії FVIII.

Подальша тактика лікування визначається титром інгібіторів. Можливі варіанти терапії включають терапію індукції імунної толерантності (ІІТ) із застосуванням високих доз КФК для досягнення елімінації інгібіторів або

використання нефакторних препаратів, чи засобів із шунтуючим механізмом дії для забезпечення гемостазу альтернативним шляхом. Застосування еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторами та простіший режим терапії дозволяють рекомендувати його призначення у якості тривалої профілактичної терапії, яка має переваги порівняно з іншими методами лікування.

Важливим аспектом лікування гемофілії є лікування ускладнень з боку ОРА, зважаючи на їх поширеність, погіршення з часом, ранній інвалідизуючий вплив, ризик небезпечних ускладнень та негативний вплив на якість життя.

Початок кровотечі в суглоб пацієнти часто сприймають, як відчуття «аури», що описується як відчуття поколювання та стискання в суглобі і передуює появі клінічних ознак. Суглобовий крововилив (гемартроз) визначається, як епізод, що характеризується поєднанням будь-яких з наступних ознак: посилення набряку або нагрівання шкіри над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості або труднощі з використанням кінцівки порівняно з основним рівнем.

Метою лікування гострого гемартрозу є якнайшвидша зупинка кровотечі. Лікування слід розпочинати, як тільки пацієнт запідозрив кровотечу, до появи явного набряку, втрати функції суглоба та появи болю.

Зупинка кровотечі вимагає індивідуальної гемостатичної терапії. Лікування включає знеболення, специфічне консервативне або хірургічного лікування, постійну фізичну терапію під наглядом фахівців з досвідом лікування гемофілії.

У пацієнтів у яких часто викають кровотечі в м'які тканини (зазвичай у м'яз, прилеглий до кістки) можуть утворюватися псевдопухлини як результат неправильного лікування. За відсутності належного лікування псевдопухлина може збільшуватися, чинити тиск на прилеглі нейроваскулярні структури та навіть спричиняти компартмент синдром та патологічні переломи.

Псевдопухлини можна діагностувати та потім послідовно відстежувати за допомогою УЗД, КТ, МРТ.

Необхідні дії

Обов'язкові

У випадках гострої кровотечі негайно вводиться концентрат FVIII, доза якого розраховується відповідно до пункту 2, розділу IV цього УКПМД та/або застосовується додатковий гемостатичний засіб відповідно до додатка 4 до цього УКПМД.

Якщо симптоми та ознаки кровотечі зберігаються, незважаючи на застосуванні правильно розрахованих доз КФК, слід розглянути наявність інгібіторів або альтернативних діагнозів, таких як септичний артрит або перелом.

У випадку виникнення гострої кровотечі на фоні профілактики, у пацієнтів з інгібіторами розрахунок необхідної дози гемостатичних засобів здійснюється або призначаються альтернативні методи лікування відповідно до додатка 5 та пункту 2, розділу IV цього УКПМД.

У пацієнтів з гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори, розглядається проведення ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне)

введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.

У випадках частих проривних або рецидивуючих кровотеч пацієнт скеровується на консультацію до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією, для визначення подальшої тактики та корекції лікування.

У випадку підозри на гостру масивну кровотечу (у м'яз, суглоб, ЦНС), виникнення компартмент-синдрому або псевдопухлини необхідно:

негайно ввести плазматичний або рекомбінантний концентрат FVIII зі СПН / ППН у дозі, яка визначається локалізацією кровотечі,;

у пацієнтів при внутрішньом'язових кровотечах з ознаками компартмент-синдрому та нейроваскулярними пошкодженнями показана фасціотомія протягом 12 годин з моменту встановлення діагнозу, до того, як виникнуть незворотні процеси ураження тканини внаслідок некрозу;

у пацієнтів з гемофілією, у яких розвинулися великі псевдопухлини рекомендується їх хірургічне видалення разом з псевдокапсулою з наступним ретельним моніторингом та довготривалою профілактикою для запобігання повторного крововиливу;

при напруженому, болісному гемартрозі та відсутності позитивної динаміки протягом 24 годин після первинного введення КФК (особливо якщо крововилив в кульшовий суглоб) або за підозри інфекції – доцільно проведення артроцентезу (пункції суглоба, видалення крові з суглобової сумки); рутинне проведення артроцентезу не рекомендується;

у випадках, коли хронічний синовіт персистує, супроводжується частими рецидивуючими крововиливами та не контролюється іншими методами лікування, розглядається проведення синовектомії;

провести фізикальне обстеження, лабораторні тести з обов'язковим визначенням гемоглобіну, гематокриту, кількісним визначенням активності FVIII та титру інгібіторів;

забезпечити знеболення відповідно до Стандарту з хронічного больового синдрому, провести інші лікувальні заходи та консультації фахівців в залежності від локалізації кровотечі;

оцінка відповіді на терапію здійснюється відповідно до пункту 2. розділу IV цього УКПМД (таблиця 10).

Оцінка стану суглобів після кожної кровотечі проводиться згідно з додатком 6 до цього УКПМД; за необхідності забезпечуються відповідні консультації фахівців та лікування патології ОРА.

Вибір гемостатичних засобів у випадку гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторами здійснюється за алгоритмом, наведеним у додатку 5 до цього УКПМД.

У випадку гострої кровотечі у пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або концентрат активованого протромбінового комплексу (далі - КАПК) на вибір. Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацьовує, рекомендоване чергування введень rFVIIa та КАПК, як наведено у пункті 2, Розділу IV (таблиця 14), з ретельним клінічним

моніторингом щодо ризику тромбозу. Після досягнення та підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3-5 днів, дозування поступово зменшують впродовж 1-3 тижнів.

У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, для супроводу оперативного втручання призначають rFVIIa а не КАПК, через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно з обережністю призначати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення), через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.

У випадку виникнення загострень супутніх захворювань пацієнти скеровуються на консультації до відповідних фахівців, з обов'язковими рекомендаціями гематолога щодо безпеки з огляду на ризик кровотеч.

5) Госпіталізація

Положення протоколу

Екстрена госпіталізація пацієнтам з гемофілією показана у випадках тяжкої кровотечі, яка загрожує життю або становить ризик втрати кінцівки, або для проведення планових чи ургентних хірургічних втручань з будь-якого іншого приводу.

Пацієнт може бути госпіталізований у випадку серйозних супутніх соматичних захворювань або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах.

Направлення на госпіталізацію надається лікарем загальної практики - сімейним лікарем, лікарем-гематологом, лікарем-гематологом дитячим або іншим фахівцем відповідно до показань.

Обґрунтування

У випадках тяжкої кровотечі, що загрожує життю або втратою кінцівки, потрібно якнайшвидше забезпечити ефективний гемостаз, що вимагає в/в інфузій плазматичних або рекомбінантних КФК зі СПН/ППН (іноді тривалих), раннього виявлення потенційних ускладнень кровотеч з ураженням нейроваскулярних структур або внутрішніх органів та ретельного клінічно-лабораторного моніторингу, що найкраще реалізується в умовах стаціонару.

У певної частини пацієнтів навіть на фоні профілактичного лікування виникають проривні кровотечі, які вимагають екстрених додаткових введень концентратів FVIII та/або інших гемостатичних засобів для зупинки кровотечі. Після комплексного навчання та підготовки у гематолога невідкладна допомога може здійснюватися пацієнтом/батьками/опікуном в домашніх умовах. Негайне введення необхідної дози плазматичних або рекомбінантних КФК із СПН/ППН після розпізнавання ранніх ознак кровотечі значно скорочує проміжок часу між виникненням кровотечі та початком лікування, що має вирішальне значення у ЛЗГ та дозволяє скоротити як тривалість лікування, так і сумарну кількість введених КФК.

Необхідні дії**Обов'язкові**

Показаннями для госпіталізації пацієнта з гемофілією А:

гостра кровотеча, що загрожує життю або втратою кінцівки для лікування, спостереження та контролю больового синдрому;

необхідність проведення планових операцій, ургентних втручань, інвазивних процедур або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах та обов'язково після консультації з гематологом, для забезпечення адекватного гемостазу до і після процедури;

Перед госпіталізацією для планового втручання лікарем-гематологом / лікарем-гематологом дитячим визначається активність FVIII, титр інгібіторів, забезпечується адекватна гемостатична підтримка до та після втручання: тривалість замісної терапії щонайменше 3 дні при малих хірургічних процедурах; щонайменше 7-10 днів при великих хірургічних втручаннях.

У пацієнтів з гемофілією А, яким проводиться хірургічне втручання, за необхідності слід розглянути застосування антифібринолітиків та топічних гемостатичних препаратів, якщо потрібна допоміжна терапія додатково до замісної терапії КФК.

У пацієнтів з гемофілією А, яким проводиться велике хірургічне втручання, не рекомендується фармакологічна тромбопрофілактика.

Після хірургічного втручання необхідно провести оцінку адекватності гемостазу пацієнта відповідно до пункту 2 розділу IV (таблиця 15) цього УКПМД).

У пацієнтів, які отримували інтенсивну замісну терапію вперше, провести повторний скринінг на наявність інгібіторів через 4-12 тижнів після операції.

6. Подальше спостереження**Положення протоколу**

Амбулаторне спостереження забезпечується лікарем загальної практики - сімейним лікарем / лікарем педіатром / лікарем терапевтом, які пройшли відповідне навчання або лікарем гематологом, лікарем гематологом дитячим та включає постійний контроль відповіді на терапію, симптоматичне лікування, заходи для раннього виявлення та лікування ускладнень, фізичну терапію та реабілітацію після кровотеч та для корекції порушень ОРА, профілактику та лікування супутніх захворювань, профілактичну стоматологічну допомогу та психологічно-соціальну підтримку.

Будь-які планові операції, інвазивні процедури, стоматологічні втручання та лікування серйозної супутньої патології проводиться винятково у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією або за умови консультування із спеціалістами з досвідом лікування пацієнтів з гемофілією А.

Обґрунтування

Існують докази, що ефективна профілактика, раннє виявлення та адекватне лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А забезпечує кращі довгострокові результати, мінімізує ризик ураження ОРА та низки серйозних ускладнень (компаратмент-синдром, контрактури, псевдопухлини, гемофілічні артропатії тощо). Кінцева мета спостереження – зменшення захворюваності, інвалідизації, смертності та покращення якості життя пацієнтів гемофілією А.

У ЛЗГ та інколи носіїв будь-яка травматична подія асоціюється з ризиком кровотечі та вимагає посиленних заходів для забезпечення гемостазу.

Лікування карієсу зубів та хвороб пародонту підвищують ймовірність кровотечі з ясен, можуть привести до втрати зубів та ускладнення жування. Тому усі пацієнти повинні проходити регулярні профілактичні стоматологічні огляди та оздоровлення ротової порожнини. Дітям стоматологічна допомога повинна надаватися від періоду прорізування зубів (вік \approx 6 місяців) для зниження ризику ускладнень, захворюваності та впливу на стан здоров'я.

Екстракцію зубів та інші інвазивні процедури (імплантація, хірургічні втручання на пародонті, біопсія ясен) слід проводити лише з індивідуальним планом підтримки гемостазу, погодженим з лікарем-гематологом. Для знеболення слід використовувати місцевий анестетик із судинозвужуючим засобом та повільне введення одноразовою голкою тонкого калібру. Анестезія нижньощелепного зубного нерву, верхнього зубного нерву або ін'єкції у дно порожнини рота чи судинну тканину язика асоціюються з вищим ризиком утворення гематоми та потребують системних заходів посилення гемостазу або використання безпечних альтернатив, наприклад інтралігаментарної анестезії окремого зуба або щічної інфільтрації.

Ризик зниження мінеральної щільності кісток у ЛЗГ вищий, ніж у загальній популяції. Способи зміцнення здоров'я кісток включають запобігання гемартрозів, регулярні фізичні навантаження, контроль маси тіла та адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з їжею.

Дітям і дорослим із гемофілією А для уникнення інфекцій важливо проводити такі самі планові щеплення, що і у загальній популяції, але надавати перевагу підшкірному введенню вакцин та враховувати застереження щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Регулярні огляди протягом усього життя важливі для перегляду спільного плану профілактики, включаючи тип препарату, дозування та частоту введення, які повинні коригуватися відповідно до маси тіла пацієнта, схильності до кровотеч та інших факторів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Проводити планове обстеження дорослих пацієнтів з гемофілією 1 раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) для дітей, що включає клінічну оцінку результатів лікування та лабораторну оцінку (вихідну активність FVIII; рівень відновлення FVIII; період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII, якщо проводиться замісна терапія КФК).

Оцінка стану суглобів проводиться після кожного гемартрозу та планово 1 раз на рік.

Визначення активності FVIII в плазмі крові проводиться пацієнтам та носіям перед серйозними процедурами, хірургічними втручаннями та у випадку планування вагітності.

Визначення активності FVIII в плазмі крові та обстеження жінок, які є носіями, проводиться у третьому триместрі вагітності для оцінки ризику кровотечі під час пологів та в післяпологовий період.

Надавати направлення на медичні послуги (стоматологічні, хірургічні, гінекологічні тощо) до відповідних фахівців, які мають досвід у лікуванні гемофілії. Перед будь-якою стоматологічною операцією чи іншою інвазивною процедурою в ротовій порожнині слід планувати індивідуальну підтримку гемостазу за консультацією лікаря-гематолога / лікаря-гематолога дитячого.

Здійснювати регулярний контроль індексу маси тіла та рекомендації щодо підтримки нормальної маси тіла.

Рекомендувати безпечну регулярну фізичну активність, адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з продуктами харчування.

Надавати рекомендації щодо проведення пологів у носіїв лише після консультації з лікарем-гематологом з чіткими детальними рекомендаціями відносно терапії супроводу пологів та моніторингу рівня FVIII, для забезпечення рівнів FVIII >50 МО/дл під час пологів і щонайменше впродовж 3 днів після вагінальних пологів та 5 днів після кесаревого розтину; уникати інструментальних пологів.

Забезпечити жінкам-носіям спостереження після пологів принаймні 2 тижні (максимально до 2 місяців) через ризик первинної та вторинної післяпологової кровотечі

Проведення профілактичних щеплень здійснюється відповідно до віку згідно з чинним Календарем профілактичних щеплень в Україні; перевага має надаватись п/ш введенню вакцин з урахуванням застережень щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Якщо вакцина може бути введена лише в/м, слід ввести дозу плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та користуватися голкою найменшого калібру. Перед введенням вакцини слід на 5 хвилин прикласти до місця ін'єкції пакет із льодом; після введення вакцини притиснути місце ін'єкції впродовж 10 хвилин, щоб зменшити кровотечу й набряк. Для дітей і дорослих з ВІЛ-інфекцією рекомендована стандартна імунізація, включно з вакцинами проти пневмококу, грипу, COVID-19, вірусних гепатитів А і В, проте, слід уникати введення живих вірусних вакцин (проти вітряної віспи, жовтої лихоманки, ротавірусу, пероральної поліомієлітної вакцини та комбінованих вакцин проти кору, паротиту і краснухи).

Проводити навчання пацієнтів / батьків / опікунів щодо розпізнавання симптомів кровотеч та надання невідкладної допомоги в домашніх умовах, надавати інформацію щодо захворювання та рекомендації зі способу життя та

його модифікації, фізичної активності тощо; надавати соціально-психологічну підтримку за необхідності.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Діагностика

Рання діагностика гемофілії є вкрай важливою для призначення відповідного лікування. Однозначний діагноз гемофілії ґрунтується на кількісному аналізі факторів коагуляції, за допомогою якого виявляють дефіцит FVIII або FIX.

Гемофілію, як правило, мають лише особи чоловічої статі, які успадковують змінену материнську X-хромосому. У жінок гемофілія (рівень FVIII або FIX <40 МО/дл) зустрічається рідко; в таких випадках зміненими є обидві X-хромосоми, або одна хромосома пошкоджена, а інша — неактивна. Жінка з однією зміненою X-хромосомою вважається носієм гемофілії.

Гемофілію слід запідозрити у пацієнтів, в анамнезі яких є будь-який із перелічених симптомів:

легке виникнення синців;

«спонтанні» крововиливи (крововиливи без очевидної/відомої причини), зокрема, внутрішньосуглобові, внутрішньом'язові та крововиливи у м'які тканини;

надмірна кровотеча після травми або хірургічного втручання.

У новонароджених і дітей молодше 2 років із тяжкою гемофілією поширеними типами кровотечі є:

крововиливи в м'які тканини та внутрішньосуглобові крововиливи - немовлят і дітей раннього віку про кровотечі у суглоби/м'язи може свідчити небажання користуватися кінцівкою

ранні симптоми внутрішньосуглобових крововиливів у маленьких дітей є основним індикатором тяжкої гемофілії.

кровотечі, пов'язані з медичними процедурами (наприклад, венепункція, встановлення центрального катетера, обрізання крайньої плоти, п'ятковий тест для новонароджених);

крововиливи в шкіру та слизові оболонки (наприклад, ротової порожнини, порожнини носа);

екстракраніальні крововиливи.

У разі підозри на гемофілію необхідно розглянути анамнез пацієнта щодо випадків кровотечі, аномальних або нез'ясованих кровотеч у сімейному анамнезі, які виникали у рідних братів чи сестер або родичів чоловічої статі по материнській лінії (тобто двоюрідний брат, дядько або дід по материнській лінії), щоб оцінити схему успадкування та встановити діагноз.

Характерним фенотипом гемофілії А є схильність до кровотеч, тяжкість яких корелює зі ступенем дефіциту FVIII. У людей з тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть бути небезпечними та становити загрозу для життя. Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII,

ускладнення з боку ОРА та інші серйозні наслідки хвороби, зазвичай, виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носіїв та потребують позитивних лікувально-превентивних заходів.

Таблиця 1 Зв'язок між тяжкістю кровотечі та рівнем факторів коагуляції

Ступінь тяжкості	Рівень FVIII	Епізод кровотечі
Легкий	5-40 МО/дл (0,05-0,40 МО/мл) або 5-<40% від нормального рівня	Сильна кровотеча при серйозній травмі або хірургічному втручанні; рідкісні спонтанні кровотечі
Середній	1-5 МО/дл (0,01-0,05 МО/мл) або 1-5% від нормального рівня	Періодичні спонтанні кровотечі; тривала кровотеча при легкій травмі або хірургічному втручанні
Тяжкий	<1 МО/дл (<0,01 МО/мл) або <1% від нормального рівня	Спонтанні внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові крововиливи, здебільшого за відсутності відомих причин, які впливають на гемостаз

Таблиця 2 Локалізація кровотеч при гемофілії та їх приблизна частота

Кровотечі	Локалізація	Частота
Серйозні	Суглоби (гемартроз) частіше в одноосьові суглоби: гомілковостопні, колінні, ліктвові; рідше у багатоосьові: плечові, зап'ястя, кульшові	≈ 70- 80%
	М'язи, особливо глибокі відділи (клубово- поперековий відділ, литки, передпліччя)	≈ 10- 20%
	Слизова оболонка рота, носа та сечостатевої шляхів	≈ 5-10%
Загрозливі для життя	Шлунково-кишкова	
	Шия/горло	
	Внутрішньочерепна	<5%

1) Лабораторні коагуляційні тести

Діагностика гемофілії ґрунтується на використанні скринінгових тестів, таких як ПЧ і АЧТЧ, або аналізів функцій тромбоцитів для виявлення можливої причини кровотечі (з урахуванням того факту, що нормальні результати скринінгових тестів не виключають можливості наявності клінічно значущого порушення гемостазу) та підтвердження діагнозу аналізами на концентрацію факторів коагуляції у плазмі крові.

2) Забір зразків крові.

Перед проведенням тестів рекомендовано дотримуватися звичайної дієти без нічного голодування та уникати інтенсивних фізичних навантажень;

безпосередньо перед венепункцією відпочити декілька хвилин (інтенсивне фізичне навантаження, стрес, запалення та вагітність призводять до підвищення активності FVIII та VWF).

Коагуляційні дослідження є дуже чутливими різних факторів впливу. Тому потрібно дотримуватись певних вимог при підготовці до дослідження, а саме: уникати лікування з введенням плазми крові (свіжезамороженої) протягом 3 - 4 тижнів перед дослідженням, введення концентратів FVIII за 4-5 діб перед дослідженням, впродовж 7-10 днів перед дослідженням уникати ліків з потенційним впливом на результати тестів (ацетилсаліцилова кислота).

Гіперліпідемія може впливати на визначення часу згортання крові, якщо використовуються коагулометри з оптичними системами.

Венепункція проводиться в асептичних умовах голкою 19-21 калібру для дорослих та 22-23 калібру для дітей. Зразок відбирають безпосередньо з вени, без використання катетера впродовж 1 хвилини після накладання джгута, уникаючи тривалого венозного застою. Кров збирають у пластиковий шприц або вакуумну систему збору, уникаючи спінювання. У присутності пацієнта зразки крові негайно маркують (ім'я та прізвище пацієнта, ідентифікаційний номер або дата народження, дата і час відбору).

Результати скринінгових тестів дозволяють частково охарактеризувати категорію порушень гемостазу та визначити потребу подальших досліджень. У деяких пацієнтів з легкими порушеннями гемостазу (ХфВ, генетично підтверджені легкі форми гемофілії А або В, порушення функції тромбоцитів, дефіцит FXIII, рідкісні порушення фібринолізу) результати скринінгових тестів можуть виявитися нормальними.

Таблиця 3. Інтерпретація результатів скринінгових тестів

Можливий діагноз	Протромбіновий час	Активованій частковий тромбoplastиновий час	Кількість тромбоцитів
Норма	N	N	N
Гемофілія А або В	N	пролонгований*	N
Хвороба фон Віллебранда	N	N / пролонгований*	N / знижена
Дефект тромбоцитів	N	N	N / знижена

*Примітки: N – у межах норми; *така ж картина можлива за умов дефіциту FXI, FXII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену.*

При первинному діагностичному обстеженні пацієнтів з клінічною підозрою на гемофілію А рекомендовано використовувати одностадійний аналіз FVIII, а за потреби і хромогенний аналіз FVIII:C.

Пацієнтам з аномальними результатами скринінгових тестів можна провести корекційні або змішувальні тести з використанням ПНП, щоб

визначити чим обумовлені порушення – дефіцитом FVIII чи циркулюючими антикоагулянтами або інгібіторами.

3) Тест на інгібітори

Слід проводити систематичний контроль та комплексне лікування інгібіторів для ЛЗГ, особливо коли пацієнти перебувають у групі найвищого ризику протягом перших 20 експозицій КФК (під «однією експозицією» мають на увазі усі КФК, які вводяться протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій Скринінг та аналізи на інгібітори є життєво важливим для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках зазначених у Таблиці 4.

Таблиця 4. Показання для проведення тесту на інгібітори

*Після першої експозиції¹
Після інтенсивної (>5 днів поспіль) експозиції КФК упродовж 4 тижнів після останнього введення
Рецидиви кровотеч або крововиливів у суглоб-мішень, незважаючи на адекватну замісну терапію КФК
Відсутність відповіді на адекватну замісну терапію КФК
Нижчий за очікуваний рівень відновлення FVIII у плазмі або період напіввиведення FVIII < 6 годин після застосування концентрату FVIII із СПП
Неоптимальна клінічна або лабораторна відповідь на замісну терапію КФК
Перед операцією
Неоптимальна післяопераційна відповідь на замісну терапію КФК

Примітки: ¹Експозиція – будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить FVIII; КФК – концентрат фактора коагуляції; СПП – стандартний період напіввиведення; FVIII – фактор VIII.

**Систематичний контроль інгібіторів та комплексне лікування при призначенні первинної профілактики з КФК слід проводити впродовж перших 20 експозицій КФК («одна експозиція» - це усі КФК, які вводяться протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій.*

Кількісне визначення інгібіторів проводиться методом Бетезда у модифікації Неймеген. Позитивний результат тесту на інгібітор для FVIII – це титр >0,6 Бетезда одиниць (БО), титри <5,0 БО визначаються як слабкореагуючий інгібітор, титри $\geq 5,0$ БО як сильнореагуючий інгібітор. Транзиторний інгібітор – це позитивний інгібітор, титр якого опускається нижче граничного рівня протягом 6 місяців від початкового виявлення без будь-яких змін у схемі лікування, незважаючи на продовження антигенного навантаження КФК. Персистуючий (стійкий) інгібітор – це інгібітор, титр якого знижується або перестає визначатися після тривалого періоду відсутності впливу КФК; проте, через 3-5 днів після повторного навантаження КФК знову підвищується (анамнестична відповідь).

4) Генетичне дослідження

Генетичне дослідження може бути запропоноване:

в усіх випадках із клінічно підозрюваною гемофілією або випадках гемофілії з підтвердженим лабораторним діагнозом;

усім облігатним носіям — для визначення молекулярного варіанту для можливої майбутньої пренатальної діагностики;

усім жінкам родини, які входять до «групи ризику», для встановлення статусу носія, що є критично важливим для оптимального пренатального консультування та тестування, якщо це показано, або для передімплантаційної генетичної діагностики;

усім жінкам із симптомами (з низьким рівнем FVIII або FIX) без родинної історії;

для прогнозування ризику розвитку інгібіторів у осіб із гемофілією;

для прогнозування відповіді на терапію ПТ;

Носіями гемофілії А є виключно жінки (див. таблицю 5), які здебільшого не мають симптомів хвороби, оскільки, незважаючи на наявність аномального гена *F8* в одній X-хромосомі, інша X-хромосома містить нормальний ген, що виробляє FVIII на рівні нижньої межі діапазону норми.

Таблиця 5. Особи, які вважаються носіями гемофілії А

Облігатні носії	Потенційні носії
Усі біологічні дочки батька з гемофілією А	Біологічна дочка, сестра, мати, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра носія гемофілії А
Біологічна мати дитини з гемофілією А у якої, ще хоча б один член родини має гемофілію А (брат, дід по материнській лінії, дядько, племінник або двоюрідний брат) або є підтвердженим носієм (мати, сестра, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра)	Біологічна мати дитини з гемофілією, у якої не встановлено наявності гемофілії А або немає встановленого носія у сімейному анамнезі
Біологічна мати ≥ 2 дітей із гемофілією А	

2. Лікування

1) Профілактична терапія

Пацієнти з повторними кровотечами у молодому віці, які мають суглобимішені, потребують набагато вищих залишкових рівнів FVIII та більш інтенсивного режиму профілактичної терапії для запобігання майбутнім кровотечам. Фенотип схильності до кровотеч, наведений у таблиці 6, є результатом сукупного впливу генотипу пацієнта, стану здоров'я суглобів та особливостей поведінки.

Таблиця 6. Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч

Генетичні відмінності	Негенетичні відмінності
-----------------------	-------------------------

Варіант гемофілії Рівні інших про- та антикоагулянтних білків Запальні реакції, що впливають на сприйнятливості до пошкодження суглобів внаслідок кровотеч	Рівні та типи активності Функціональна здатність та фізична координація (сила, гнучкість, рівновага, стабільність, рухливість) Ризикова поведінка Будова тіла, зокрема стан м'язів Наявність суглобів-мішеней або встановленої гемофілічної артропатії Виникнення травми
--	---

Найкращі результати забезпечує максимально ранній початок профілактики, що обумовлює класифікацію профілактики за часом.

Таблиця 7. Визначення профілактики за часом ініціації

Первинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата за відсутності задокументованих ушкоджень суглобів, визначених фізичним оглядом та/або діагностичними методами візуалізації до виникнення другого клінічно очевидного гемартрозу і до досягнення трирічного віку
Вторинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після ≥ 2 гемартрозів, але до ушкодження суглобів, яке зазвичай відбувається у віці ≥ 3 років
Третинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після виникнення документально підтвердженого ушкодження суглобів (зазвичай у зрілому віці).

Для ефективної профілактики важливо підтримувати сталий захисний рівень FVIII в крові вище 3-5 МО/дл у будь-який час. Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів з гемофілією А наведені в таблиці 8.

Таблиця 8 Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів з гемофілією А

Категорія пацієнтів	Рекомендована профілактика	Мета
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А (тяжка-помірна гемофілія)	Профілактика концентратами FVIII плазматичним чи рекомбінантним із СПН / ППН <i>або</i> заміщувальна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних та проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя
Пацієнти з гемофілією А з наявністю інгібіторів до FVIII	Заміщувальна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних та проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя
Пацієнти з помірно-тяжкою формою гемофілії А, які перенесли	Профілактика концентратами FVIII плазматичним чи рекомбінантним (клінічний моніторинг відповіді на	Попередження рецидивів загрозливих для життя кровотеч, особливо протягом перших 3-6

небезпечно для життя кровотечу	терапію, часті лабораторні тести для виявлення інгібіторів) <i>або</i> заміщувальна терапія	місяців після ВЧК (найвищий ризик рецидиву)
Діти до 3 років з тяжкою формою гемофілії А	Призначення замісної терапії з моменту встановлення діагнозу	Попередження інтракраніальних крововиливів, гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, які можуть призвести до інвалідизації та ураження суглобів
Пацієнти з гемофілією А з ознаками ураження суглобів	Профілактика концентратами FVIII із СПН / ППН <i>або</i> заміщувальна терапія	Зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А з наявністю утрудненого венозного доступу	Оптимальним є використання препаратів з п/ш шляхом введення <i>або</i> встановлення ПЦВК	Попередження гемартрозів та інших спонтанних та проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя

Примітки: FVIII – фактор FVIII; ОРА – опорно-руховий апарат; ППН – пролонгований період напіввиведення; СПН – стандартний період напіввиведення

2) Лікування гострих кровотеч

Мета лікування: зупинка кровотечі, запобігання її рецидиву, зменшення ускладнень та відновлення функції тканин та/або органів до стану, який передував кровотечі.

Основним методом лікування є негайна факторна замісна терапія, що здійснюється плазмовим або рекомбінантним КФК із СПН / ППН для забезпечення високих захисних рівнів FVIII (бажаних пікових рівнів). Розрахунок дозування КФК:

$$\text{Разова доза FVIII} = \text{маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{бажаний піковий рівень FVIII (МО/дл)} \times 0,5$$

Бажані пікові рівні та тривалість терапії визначаються типом кровотечі, а кратність введень – періодом напіввиведення КФК.

Таблиця 9. Схеми лікування кровотеч при гемофілії А, неускладненій інгібіторами

Тип кровотечі	Низькодозова практика*		Високодозова практика	
	Піковий рівень FVIII (МО/дл)	Тривалість лікування (дні)**	Піковий рівень FVIII (МО/дл)	Тривалість лікування (дні)**
Суглоб	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
Поверхневий м'яз / відсутність НВ-ускладнень (крім клубово-поперекового м'язу)				

	10-20	2-3 ^{аb}	40-60	2-3 ^а
Клубово-поперековий м'яз / глибокі м'язи з НВ-пошкодженням або значною втратою крові				
початкова	20-40	1-2	80-100	1-2
підтримувальна	10-20	3-5 ^б	30-60	3-5 ^б
Внутрішньочерепна				
початкова	50-80	1-3	80-100	1-7
підтримувальна	20-40	8-14	50	8-21
	30-50	4-7	-	-
Горло і шия				
початкова	30-50	1-3	80-100	1-7
підтримувальна	10-20	4-7	50	8-14
Шлунково-кишковий тракт				
початкова	30-50	1-3	80-100	7-14
підтримувальна	10-20	4-7	50	
Ниркова	20-40	3-5	50	3-5
Глибокий розрив	20-40	5-7	50	5-7
Операція (велика)				
до операції	60-80		80-100	
після операції	30-40	1-3	60-80	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14
Операція (незначна)				
до операції	40-80		50-80	
після операції	20-50	1-5 ^в	30-80	1-5 ^в

*Примітки: *Якщо ресурси обмежені; нижчі рівні замісної терапії КФК вимагають набагато тривалішого спостереження з високою вірогідністю потреби додаткових введень КФК для досягнення цільового рівня FVIII, досягнення адекватного гемостазу та добрих наслідків для опорно-рухового апарату. ** Замісна терапія КФК повинна продовжуватись до моменту зняття швів або повного загоєння післяопераційних ран.*

^аМоже бути довшим, якщо відповідь неадекватна; ^бІноді довше, наприклад, вторинна профілактика під час фізичної терапії; ^вЗалежно від процедури; кількість введень визначається періодом напіввиведення КФК, який застосовується в конкретному випадку. FVIII – фактор VIII; КФК – концентрат фактора коагуляції, НВ – нейроваскулярний.

Таблиця 10. Класифікація відповіді на замісну факторну терапію

Відмінна	Повне зняття болю та/або повне зникнення ознак продовження кровотечі після початкового введення протягом 8 годин, яке не вимагає подальшої замісної терапії фактором протягом 72 годин після початку кровотечі
Добра	Значне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після одноразового введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин для повного припинення

Помірна	Помірне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після первинного введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин без повного припинення
Відсутність відповіді	Відсутність або мінімальне поліпшення або погіршення стану приблизно протягом 8 годин після першого введення

Примітки: визначення стосуються лікування препаратами із СПН за відсутності інгібіторів. Визначення можуть потребувати модифікації для пацієнтів з інгібіторами, за умов застосування КФК з ППН або обхідних засобів, а також пацієнтів, які отримують профілактику.

Таблиця 11. Вибір гемостатичних засобів при проривних кровотечах

Профілактичний засіб	Інгібітори FVIII	Ведення проривних кровотеч
Концентрати FVIII	–	Збільшити частоту введень та дозу КФК
	+	Стандартні дози rFVIIa або КАПК
Еміцизумаб	–	Концентрати FVIII в ефективних дозах
	+	rFVIIa в ефективних дозах. Уникати КАПК (або застосовувати менші дози з ретельним моніторингом) через ризик тромбозу / тромботичної мікроангіопатії

Примітки: «–» – пацієнт з інгібіторами; «+» – пацієнт без інгібіторів; rFVIIa – рекомбінантний активований фактор VIIa; КАПК – концентрат активованого протромбінового комплексу.

3) Лікування пацієнтів з інгібіторами до FVIII

Замісна терапія КФК

Для слабкореагуючих інгібіторів замісна терапія КФК FVIII при гострих кровотечах є оптимальною, якщо досягаються вимірювані рівні фактора. Необхідний ретельний моніторинг клінічної ефективності, оскільки для досягнення гемостазу можуть знадобитися більш високі дози.

За відсутності обґрунтованого та перевіреного алгоритму дозування, використовується наступна формула для оцінки кількості FVIII, необхідної у якості навантажувальної дози для нейтралізації інгібітора:

$$[\text{маса тіла (кг)} \times 80 \times [(1 - \text{гематокрит}) \times \text{титр антитіл (ОБ)}]$$

Рівні FVIII слід вимірювати через 15 хвилин після завершення болюсу.

При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати терапію обхідними (шунтовими) засобами (рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa), або концентрат активованого протромбінового комплексу — КАПК)

Гемостатичні обхідні засоби

Лікування обхідними препаратами, як правило, складається з однієї дози КАПК або двох доз rFVIIa. Ефективність двох доз rFVIIa (90–270 мкг/кг) або

однієї дози КАПК (75–85 одиниць/кг) є співставною для лікування суглобового крововиливу. При цьому деякі пацієнти можуть мати кращу відповідь на один засіб, ніж на інший, що підкреслює важливість індивідуалізації терапії.

Таблиця 12 . Лікування гострих кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами

Гемофілія А	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FVIII ^a	rFVIIa або КАПК ^b або FVIII ^c
Моніторинг	Активність FVIII Аналіз (FVIII:C)	Тромбоеластографія

Скорочення: КАПК — концентрат активованого протромбінового комплексу; FVIII — фактор VIII; FVIII:C — активність FVIII; rFVIIa — рекомбінантний активований фактор VIIa.

^aНеобхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений.

^bУ пацієнтів, які перебувають на профілактиці еміцизумабом, слід уникати КАПК або застосовувати його з обережністю у менших дозах через ризик тромботичної мікроангіопатії (попередження у чорній рамці). Обережність також необхідна при застосуванні rFVIIa у пацієнтів на еміцизумабі, які мають фактори ризику тромбозу через ризик інфаркту міокарда або емболії легеневої артерії.

^cУ пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, у яких титр інгібіторів на даний момент є низьким, можна розглядати використання FVIII, з ретельним моніторингом анамнестичної відповіді.

Однак, якщо гемостаз залишається незадовільним при окремому використанні rFVIIa або КАПК, кожен з них можна чергувати кожні 6 годин.

Комбіноване / послідовне лікування обхідними засобами потребує ретельного моніторингу щодо можливості тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Для пацієнтів з гемофілією А з наявністю інгібітора для регулярної профілактики слід застосовувати нефакторну терапію (еміцизумаб).

Фактор-замінювальний препарат — еміцизумаб — це біспецифічне моноклональне антитіло і міметик FVIII для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами та без них.

Оскільки еміцизумаб заважає проведенню аналізів FVIII:C та визначенню інгібіторів до FVIII за допомогою одностадійного аналізу FVIII, для виявлення інгібіторів до FVIII використовують спеціальний хромогенний аналіз

Індукція імунної толерантності

У пацієнтів з гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори розглядається проведення терапії ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне) введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.

Елімінація інгібітора шляхом ІТ успішна у 70%–80% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А. Відповідь на ІТ може бути менш сприятливою у пацієнтів з помірною / легкою гемофілією А.

Успішність ІТ визначається за стійким негативним титром Бетезда, що супроводжується нормальною фармакокінетикою, включаючи відновлення

рівня фактора $>66\%$ та період напіввиведення >6 годин для стандартних КФК FVIII. Після досягнення успішної ПТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII.

Під час ПТ, якщо у пацієнтів спостерігаються часті кровотечі, їх можна зупинити шунтуючими препаратами або призначити профілактику нефакторною терапією (еміцизумаб).

Оскільки ПТ вимагає частих інфузій (інколи щоденних), тому необхідний хороший венозний доступ. У маленьких дітей з малими венами та/або поганим центральним венозним доступом, для проведення ПТ зазвичай ПЦВД. Однак використання ПЦВД пов'язане з такими ускладненнями, як інфекції та/або тромбози. З цієї причини еміцизумаб, який вводять п/ш, вважається більш простим варіантом, ніж стандартна ПТ.

Після досягнення критеріїв успішної ПТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII.

Таблиця 13. Критерії успішної ПТ

<p>Стійкий негативний титр Бетезда ($<0,6$ БО/мл у ≥ 2 послідовних тестах) з нормальними показниками фармакокінетики FVIII із стандартним періодом напіввиведення:</p> <p>показник відновлення рівня FVIII $>66\%$ протягом ≥ 2 місяців</p> <p>період напіввиведення >6 годин</p>

Підготовка до хірургічних втручань або інвазивних процедур

Заздалегідь визначити і спланувати гемостатичну підтримку та подальше спостереження з ретельним моніторингом клінічної відповіді на терапію, а також безпеки через ризик тромбозу або коагулопатії споживання.

Пацієнтам із слабкореагуючими інгібіторами рекомендовані більш високі та частіші дози КФК, ніж зазвичай; можна провести безперервну інфузію з коригуванням дози FVIII.

Пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або КАПК), на вибір лікаря. Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацьовує, рекомендоване чергування введень rFVIIa та КАПК з ретельним клінічним моніторингом щодо ризику тромбозу.

Після досягнення й підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3-5 днів, дозування поступово зменшують впродовж 1-3 тижнів.

Таблиця 14. Схема послідовної терапії обхідними засобами

Час доби	6:00	9:00	12:00	15:00	18:00	21:00	24:00	3:00	6:00
Режим введення	rFVIIa	КАПК	rFVIIa	КАПК	rFVIIa	КАПК	rFVIIa	КАПК	rFVIIa
	90	50	90	50	90	50	90	50	90
	мкг/кг	Од/кг	мкг/кг	Од/кг	мкг/кг	Од/кг	мкг/кг	Од/кг	мкг/кг

Примітки: rFVIIa – рекомбінантний активований фактор VII; КАПК – концентрат активованого протромбінового комплексу; кг – кілограм; мкг – мікрограм; Од – одиниця.

Медикаментозний супровід хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією А, залежить від об'єму хірургічного втручання.

Визначення об'єму хірургічних втручань (Santagostino, et al.)

	Великі хірургічні втручання	Малі хірургічні втручання
Визначення	Інвазивна хірургічна процедура, яка відповідає наступним ознакам: Проникнення в порожнини тіла Подолання мезенхімального бар'єру Пошкодження фасцій Видалення органів Будь-яка зміна нормальної анатомії	Інвазивна оперативна процедура, при якій задіяні тільки шкіра, мукозні мембрани або поверхнева сполучна тканина.
Очікувана тривалість введення FVIII, для зупинки кровотеч, що виникли в результаті операції	Не менше 7 днів, включно з днем операції	Менше 7 днів, включно з днем операції
Лікування	Болюсне введення або тривала інфузія	Болюсне введення
Доза	Доза визначається відповідно до місцевої практики. Протоколи рекомендують цільовий рівень FVIII в плазмі 50 МО/дл починаючи з дня втручання до 7 дня після операції	Доза визначається відповідно до місцевої практики.

Пацієнтам з гемофілією А та інгібіторами, які отримують нефакторну терапію і які готуються до незначної операції або інвазивної процедури, рекомендовано замісну терапію факторами згортання крові в низьких дозах або її відсутність.

Для пацієнтів з гемофілією А та слабкореагуючими інгібіторами, які отримують еміцизумаб і які готуються до серйозної операції або інвазивної процедури, рекомендовано препарат, що містить FVIII. У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, слід надавати перевагу rFVIIa перед КАПК, через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно обережно застосовувати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.

Для пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами, які використовують терапію обхідними засобами, рекомендовано проводити клінічний моніторинг та розглянути необхідність лабораторного моніторингу з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми.

Таблиця 15. Визначення адекватності гемостазу для проведення хірургічних процедур

Відмінний	Крововтрата під час та після операції не перевищує 10% від очікуваної* Відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії та Потреба переливання компонентів крові як у пацієнтів без гемофілії
-----------	--

Хороший	Крововтрата під час та після операції 10-25% від очікуваної*, але різниця не є клінічно значущою** Відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії <i>та</i> Потреба переливання компонентів крові як у пацієнтів без гемофілії
Задовільний	Крововтрата під час та після операції на 25-50% вища від очікуваної* і вимагає додаткового лікування: потреба введення додаткових (незапланованих) доз FVIII або препаратів обхідної дії <i>та</i> вища потреба переливання компонентів крові (але не більш як удвічі від очікуваної)
Поганий / відсутній	Крововтрата під час та після операції на >50% вища від очікуваної*, вимагає втручання та не може бути пояснена іншою хірургічною / медичною причиною, окрім гемофілії неочікувана гіпотензія або переведення до ВІТ внаслідок кровотечі <i>або</i> об'єм переливання компонентів крові більш, як удвічі вищий, ніж очікуваний

*Примітки: FVIII – фактор VIII; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; *Очікувана – така, як у пацієнтів без гемофілії. Для оцінки хірургічної крововтрати можна також застосовувати рівні гемоглобіну до та після операції та кількість одиниць перелитої еритроцитарної маси. **Хірургічний гемостаз повинен оцінювати хірург та/або анестезіолог, який брав участь у проведенні операції, а медичні записи слід вести протягом 72 годин після хірургічного втручання.*

Ортопедичні втручання при гемофілії.

Для пацієнтів з гемофілією, які готуються до ортопедичної хірургічної операції, найкращі результати отримують у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією. Такі пацієнти мають тенденцію до менш сприятливого прогнозу відновлення функції суглобів та більшої кількості післяопераційних ускладнень у порівнянні із загальною популяцією. В основному, це зумовлено наявністю ускладнюючих факторів та ушкодженням декількох суглобів.

Післяопераційний догляд пацієнтів з гемофілією вимагає, окрім замісної терапії фактором (найкращим варіантом є безперервна інфузія) або іншої профілактики, ретельного контролю болю.

Важливою частиною комплексного лікування є як передопераційна, так і післяопераційна рання мобілізація для отримання оптимального функціонального результату.

Рання мобілізація повинна починатися якнайскоріше, в ідеалі — у день хірургічної операції. Сеанси терапії потрібно спрямовувати на відновлення функцій організму, таких як об'єм рухливості та м'язова сила, а потім поступово підвищувати інтенсивність тренувань на функціональність та витривалість. Щоб запобігти формуванню суглобових спайок дуже важливо застосовувати ранню

мобілізацію та ретельно працювати над відновленням рухливості. Протягом цієї фази також потрібна увага у разі повільного загоювання рани і тканин з урахуванням ризику повтору крововиливу.

Функціональне відновлення є кінцевою метою лікування, але за умови, що відновлені усі можливі функції організму.

Лікування ускладнень з боку опорно-рухового апарату та супутніх захворювань

Таблиця 16. Лікування патології опорно-рухового апарату у ЛЗГ

Патологія	Критерії	Тактика
Гострий синовіт	Запалення синовіальної оболонки після гострого гемартрозу, триває до 3 місяців	Регулярні фізичні оцінки: об'єм суглоба, м'язова сила, наявність випоту в порожнині суглобу, амплітуда рухів, ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою після кожного гемартрозу; УЗД суглоба
Хронічний синовіт	Запалення синовіальної оболонки, що триває понад 3 місяці	Профілактика 6-8 тижнів (за відсутності регулярної), фізична терапія для покращення м'язової сили та функціонування, селективні інгібітори ЦОГ-2. За відсутності ефекту хімічний синовіортез 1 ін'єкція/тиждень 5-6 тижнів + 1 доза КФК на кожену процедуру, анестетик місцевої дії, пероральні анальгетики. За відсутності ефекту селективна емболізація кровоносних судин, які забезпечують кровопостачання синовіальної оболонки, або хірургічна синовектомія (бажано артроскопічна)
Гемофілічна артропатія	Незворотне пошкодження хрящів і кісток із втратою функції суглобів аж до анкілозу	На ранніх стадіях МРТ та УЗД суглобів та м'яких тканин, на пізніх - рентгенографія суглоба Профілактична замісна терапія, знеболення, фізична терапія, лонгети, ортопедичні пристрої, засоби для пересування; послідовне накладання гіпсових шин та апаратів для розтягування для корекції згинальних контрактур під прикриттям FVIII Консультація ортопеда; види втручань: синовектомія та чищення суглоба; артроскопія (вивільнення внутрішньосуглобових спайок, видалення елементів, які блокують рух); вивільнення м'яких тканин поза суглобом для лікування контрактур; остеотомія для виправлення кутової деформації; артродез (для гомілковостопного суглоба); заміна суглоба.
Псевдопухлина	Специфічне ускладнення гемофілії з потенційною загрозою втрати кінцівки	УЗД, КТ (або КТ-ангіографія), МРТ. На ранній стадії (до утворення псевдокапсули): замісна терапія FVIII 6-8 тижнів; за умов зменшення на УЗД – повторне обстеження через 4-6 місяців. Інші варіанти: аспірація з ін'єкціями фібринового герметика, артеріальна емболізація або радіотерапія. Великі псевдопухлини: хірургічне

		видалення разом із псевдокапсулою, далі тривала профілактика
Переломи	Ризик біля суглобових переломів та переломів внаслідок остеопорозу при гемофілічній артропатії	Негайно ввести концентрат FVIII або інший гемостатичний засіб, надалі підтримка FVIII в крові ≥ 50 МО/дл ≥ 1 тижня залежно від вірогідності крововиливу, локалізації і стабільності перелому; наступні 10-14 днів підтримка FVIII в крові в межах 20-30 МО/дл до стабілізації перелому; ретельний клінічний моніторинг (ризик компартмент-синдрому); уникати суцільної або роз'ємної гіпсової пов'язки (краще ортопедичний бандаж); при відкритих або інфікованих переломах – зовнішні фіксатори. За можливості уникати тривалої іммобілізації, фізична терапія відразу після стабілізації перелому

Примітки: FVIII – фактор VIII; КТ – комп'ютерна томографія; КФК – концентрат фактора коагуляції; МРТ – магнітно резонансна томографія; ЦОГ-2 –циклооксигенази-2; УЗД – ультразвукове дослідження.

Таблиця 17. Лікування супутніх захворювань у ЛЗГ

Патологія	Особливості	Тактика
Артеріальна гіпертензія	Ризик удвічі вищий, ніж у загальній популяції	Регулярний контроль артеріального тиску, менеджмент, як у загальній популяції
Шемічна хвороба серця	Частота як у загальній популяції, але показники смертності – нижчі	Скринінг та менеджмент факторів ризику ССЗ як у загальній популяції; індивідуальна оцінка ризику тромбозу і кровотечі, тяжкості ССЗ, консультація кардіолога. При подвійній АТТ підтримка залишкових рівнів FVIII $\geq 15-30$ МО/дл, при однокомпонентній АТТ $\geq 1-5$ МО/дл; не призначати АТТ пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами. Підтримувати FVIII на рівні 80-100 МО/дл після ЧКВ під час АТТ, після аортокоронарного шунтування – до загоєння рани
Фібриляція передсердь		Консультація лікаря-кардіолога. У пацієнтів із важкими-помірними формами гемофілії А враховувати базові рівні FVIII, ризик інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc та прогнозований ризик кровотечі внаслідок АКТ. Ризик інсульту < ризику кровотечі: припинити АКТ. Ризик інсульту > ризику кровотечі: АКТ з підтримкою залишкових рівнів FVIII $\geq 15-30$ МО/дл. Високий ризик кровотечі та тромбоемболії: оклюзія вушка лівого передсердя; пацієнтам з інгібіторами АКТ протипоказана

Хвороби нирок	Смертність у 50 разів вища, ніж у загальній популяції; фактори ризику: літній вік; належність до іншої популяції, ніж європеїди зі світлою шкірою; артеріальна гіпертензія; анамнез ниркових крововиливів, гематурії; прийом антифібринолітиків; ВІЛ-інфекція, комбінована антиретровірусна терапія	Перитонеальний діаліз асоціюється з високим ризиком перитонеальних інфекцій, особливо в осіб інфікованих ВГС / ВІЛ; перевагу надають гемодіалізу із застосуванням гепарину та 1 дози КФК до та після кожної процедури; перед встановленням ПЦВД рівень FVIII 80-100 МО/дл, наступні 3 дні підтримка на рівні 50-70 МО/дл
Рак злоякісні пухлини /	Частіше пухлини внаслідок ВІЛ-інфекції (неходжкінська лімфома, базальноклітинна карцинома, саркома Капоші) або вірусного гепатиту С (гепатоцелюлярна карцинома); при тромбоцитопенії, індукованій хіміо- та/або радіотерапією вищий ризик кровотечі	Онкологічний скринінг відповідно до віку; адекватна замісна терапія під час діагностики та лікування злоякісних пухлин; протипухлинні засоби, як для загальної популяції; при тяжкій тривалій тромбоцитопенії постійна профілактична замісна терапія. За відсутності інгібіторів профілактика ВТЕ за оцінкою індивідуального ризику кровотечі і тромбозу; контроль антитромбіну-3, протеїну С та протеїну S, фактору Віллебранда, плазміногену, визначення інгібітору до плазміногену, що дозволить підтримувати активність FVIII на рівні, нижчому від діапазону ризику ВТЕ. У випадку гострого епізоду ВТЕ високо інтенсивна АКТ мінімальної тривалості із заміщенням FVIII під ретельним клініко-лабораторним контролем. Безпечність АКТ на тлі застосування еміцизумабу не вивчена

Примітки: АТТ – антитромботична терапія; АКТ – антикоагулянтна терапія; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ВГС – вірус гепатиту С; ВТЕ – венозна тромбоемболія; КФК – концентрат фактора коагуляції; ПЦВД – пристрій центрального венозного доступу; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження даного Уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до внутрішніх документів ЗОЗ, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою: <http://www.drlz.com.ua/>.

1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики-сімейні лікарі, лікарі терапевти, лікарі педіатри, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам з гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби

Антигеморагічні засоби: амінокапронова кислота; транексамова кислота.

Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

2. Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі: гематологи дитячі, гематологи, ортопеди-травматологи, ортопеди-травматологи дитячі, акушери-гінекологи, генетики; інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби

Гемостатичні засоби: фактори згортання крові: фактор коагуляції крові VIII; активований рекомбінантний фактор коагуляції VII; десмопресин; еміцизумаб.

Антигеморагічні засоби: амінокапронова кислота; транексамова кислота

Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1) Наявність у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, клінічного маршруту пацієнта (далі - КМП).

2) Відсоток пацієнтів з гемофілією А, яким було здійснено оцінку ефективності проведеного моніторингу стану ураженого суглобу при артропатії.

2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1) Наявність у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, КМП з гемофілією А.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гемофілія А».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (КМП) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з гемофілією А, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2025 рік – 50%

2026 рік – 90%

2027 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються закладами охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію щодо кількості ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з гемофілією А. Джерелом інформації є КМП з гемофілією А, наданий ЗОЗ, що надають медичну допомогу таким пацієнтам.

Значення індикатора наводиться у відсотках

2) Відсоток пацієнтів з гемофілією А, яким було здійснено оцінку ефективності проведеного моніторингу стану ураженого суглобу при артропатії.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гемофілія А».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Згідно з положеннями УКПМД, має проводитися оцінка ефективності моніторингу стану ураженого суглобу при артропатії – при кожному випадку крововиливу у суглоб.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А. Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією А до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій..

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану допомогу пацієнтам з гемофілією А, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

До чисельника індикатора відносяться ті пацієнти з гемофілією А, для яких задокументована в первинній медичній документації інформація про оцінку ефективності проведеного лікування (моніторинг стану ураженого суглобу при артропатії), проведена в спеціалізованому відділенні протягом звітного періоду. Пацієнти, які були направлені лікарем-гематологом / лікарем-гематологом дитячим для проведення відповідних клінічних і лабораторних / інструментальних досліджень, але інформація про проведені дослідження відсутня, до чисельника індикатора не включаються.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів-гематологів / лікарів-гематологів дитячих, зареєстрованих на території обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів з гемофілією А, а також тих з них, для яких наведена інформація про оцінку ефективності проведеного лікування протягом звітного періоду. Значення індикатора

обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під наглядом лікаря-гематолога / лікаря-гематолога дитячого та для яких зареєстрована інформація про випадок артропатії протягом звітного періоду. Джерелом інформації є форма первинної облікової документації № 112/о «Історія розвитку дитини №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 976/25736 (далі - форма № 112/о), форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (далі - форма № 025/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з гемофілією А, які перебувають під наглядом лікаря-гематолога / лікаря-гематолога дитячого наприкінці звітного періоду, для яких наявні записи про медичний огляд з датою в межах звітного періоду, та наведена інформація про моніторинг стану ураженого суглобу при артропатії – при кожному випадку крововиливу у суглоб. Джерелом інформації є форма № 112/о, форма № 025/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гемофілія А» 2024 рік.

https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року №751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Академії медичних наук України від 31 січня 2003 року № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 жовтня 2014 року № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 липня 2005 року № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 грудня 1999 року № 290 «Про затвердження галузевої статистичної облікової медичної документації медико-генетичної служби».

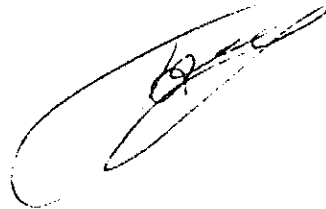
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження деяких нормативно-правових актів з питань створення та підтримки системи якості в суб'єктах системи крові», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 8 червня 2010 року за № 368/17663.

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1165/19903.

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 квітня 2023 року № 643 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей».

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**В.о. директора Департаменту
медичних послуг**



Євгеній ГОНЧАР

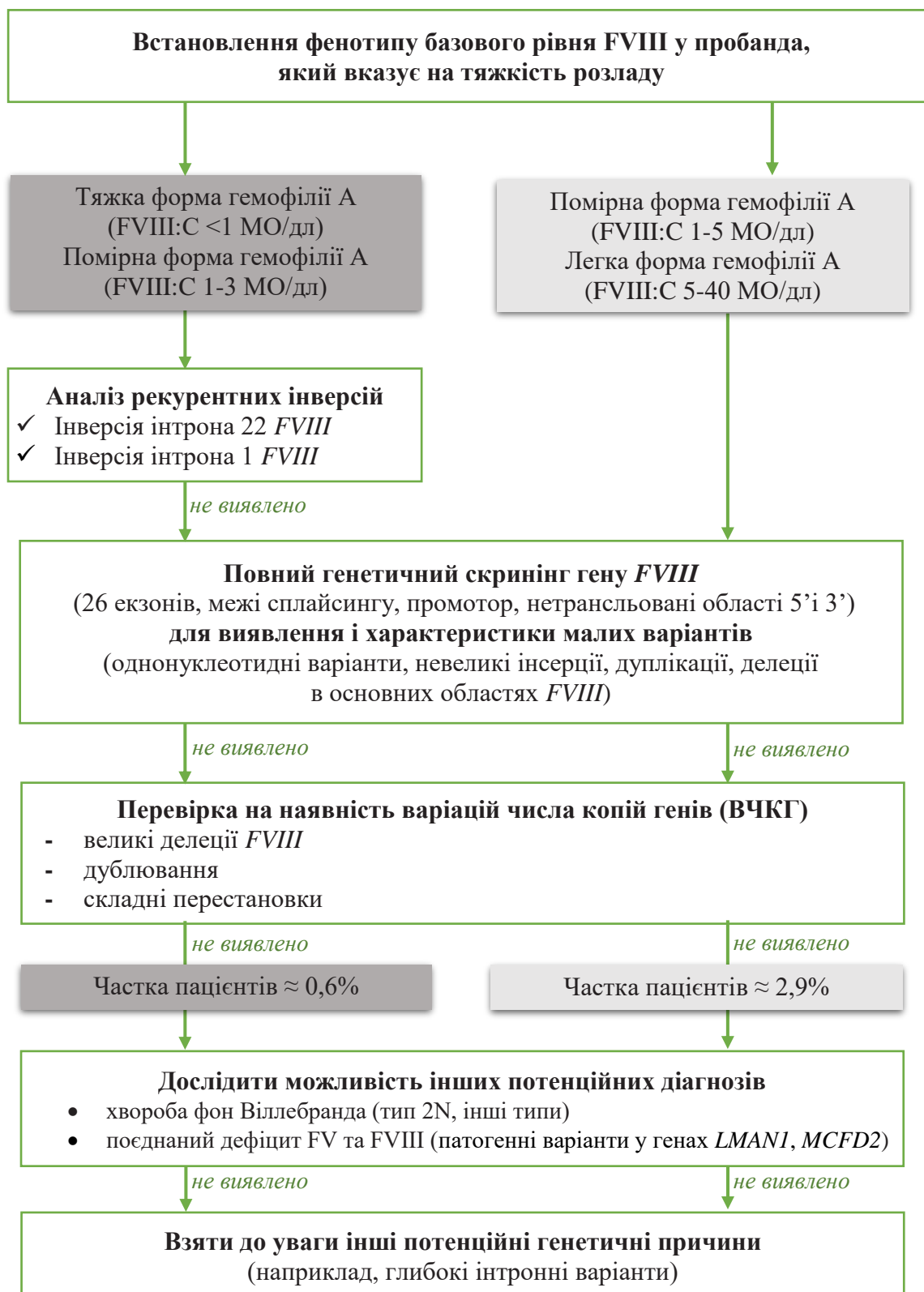
Додаток 1
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Гемофілія А»
(підпункт 1 пункту 2 розділу III)

Діагностичне значення генетичного дослідження при гемофілії А



Примітки: *в цьому випадку рекомендовано проводити тест на забруднення зразків плоду материнськими клітинами.

Алгоритм генетичного тестування пробандів чоловічої статі з гемофілією А



Методи визначення варіанту генів, що викликає гемофілію А

Варіанти	Методи*
Інверсійний аналіз	
Рекурентна інверсія інтрона 22 <i>FVIII</i>	Саузерн-блот, ПЛР із зворотним зсувом
Рекурентна інверсія інтрона 1 <i>FVIII</i>	Подвійна ПЛР або ПЛР із зворотним зсувом
Повне генетичне дослідження гену	
Повний генетичний скринінг гену F8 (виявлення місенс-, нонсенс-мутацій, мутацій місця сплайсингу, малих і великих делецій, дуплікацій та інсерцій)	ПЛР і секвенування за Сенгером** або СНП (NGS) Якщо ресурси обмежені, перед секвенуванням за Сенгером проводять скринінгові тести, а саме гетеродуплексний аналіз і конформаційно-чутливий гель-електрофорез (CSGE)
Дослідження на велику делецію або дуплікацію	
Великі делеції, дуплікації ДНК	Геп-ПЛР або кількісні методи визначення гену або ВЧКГ (MLPA – мультиплексна лігазно-залежна ампліфікація зондів) або кількісна ПЛР у реальному часі для видаленої області

Примітки: *усі результати слід підтвердити повторним аналітичним тестуванням зразка ДНК; **наявність варіанту має бути підтверджена в обох напрямках (прямому - 5' та зворотному - 3'), особливо у гетерозиготних носіїв. ВЧКГ – великі варіації числа копій генів; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; СНП – секвенування наступного покоління.

Вимоги до інтерпретаційного звіту генетичного дослідження

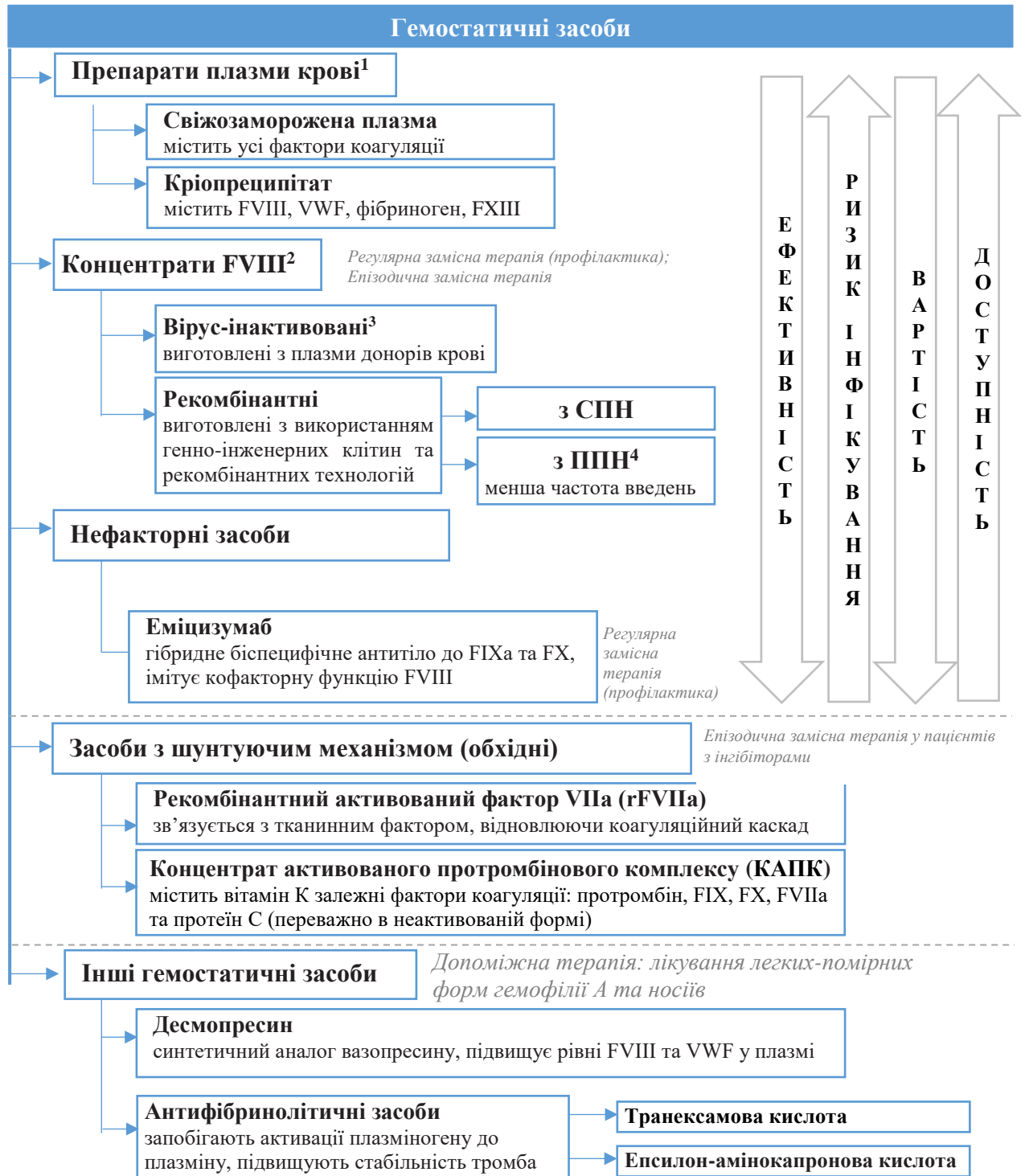
Інформація про пацієнта (прізвище, ім'я, дата народження), прізвище клініциста, який замовив дослідження, дату збору зразків, діагноз, базовий рівень FVIII, сімейний родовід
Опис аналізу (аналізів), обмеження тесту й рефересні послідовності геному, що використовувалися для аналізу
Результати з виявленими варіантами в гені <i>FVIII</i> за номенклатурою <i>HGVS</i> та їх класифікацію за рекомендаціями <i>ACMG</i> *
Інтерпретацію результатів тесту у корисному для лікаря форматі, включно з рекомендаціями щодо потреби подальшого тестування або генетичного консультування та наслідками для пацієнта і членів родини

Примітки: Інформація щодо виявлених варіантів в гені F8 зібрана у міжнародних базах даних, зокрема у проєкті Європейської асоціації гемофілії та супутніх станів (EAHAD) та проєктах Центрів Контролю та Профілактики Захворювань США (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) – CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP), CDC Hemophilia B Mutation Project (CHBMP) (<http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>).

*Виявлені варіанти необхідно класифікувати відповідно до рекомендацій Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG) та описувати їх за допомогою номенклатури Товариства варіацій геному людини (HGVS) (доступна на сайті: <http://www.HGVS.org/varnomen>).

Додаток 2
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Гемофілія А»
(підпункт 3 пункту 2 розділу III)

Основні гемостатичні засоби, які використовуються при гемофілії А



Примітки: ¹Не рекомендовані ВФГ через застереження щодо якості, безпеки та ефективності (за винятком ситуацій коли це єдиний доступний засіб); ²перелік усіх препаратів на сучасному ринку в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції» ВФГ; детальна інформація в інструкції з використання препаратів; ³Препарати виготовлені з плазми за стандартами GMP (належної виробничої практики), мають відмінні докази безпечності щодо вірусів з ліпідними оболонками (ВІЛ, ВГС); ⁴ППН досягається застосуванням технології злиття молекул або ПЕГілювання.

Скорочення: FVIIa – активований фактор VII; FVIII – фактор VIII; FIXa – активований фактор IX; FX – фактор X; FXIII – фактор XIII; VWF – фактор фон Віллебранда; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ВГС – вірус гепатиту С; ВФГ – Всесвітня федерація гемофілії; ППН – подовжений період напіввиведення; СПН – стандартний період напіввиведення.

Препарати плазми крові

Через застереження щодо якості, ефективності та безпеки не рекомендовані ВФГ для лікування пацієнтів з гемофілією, але можуть застосовуватися у випадках, коли це єдиний можливий або доступний варіант лікування.

Таблиця 1. Застосування плазмових препаратів при гемофілії А

Препарат	Стартова доза	Примітки
Свіжозаморожена плазма	15-20 мл/кг	Містить усі фактори коагуляції, проте, важко досягти рівнів FVIII >30 МО/дл
Кріопреципітат	30-40 мл може містити 70-80 Од FVIII	Більш часті алергічні реакції, ніж при застосуванні КФК.

Концентрати факторів коагуляції (КФК)

КФК призначають з урахування чинників, які впливають на рівень FVIII.

Таблиця 2. Показники, які впливають на рівень FVIII у ЛЗГ

Показники	Вплив на рівні факторів
Найважливіші	
частота введення ¹	Подвоєння частоти введень (без змін дози на інфузію) забезпечує додаткове прикриття тривалістю в середньому 5 періодів напіввиведення
період напіввиведення (кліренс) ²	Подвоєння періоду напіввиведення забезпечує додаткове прикриття тривалістю в середньому 5 періодів напіввиведення
Менш важливі	
Доза	Подвоєна доза забезпечує додаткове прикриття тривалістю 1 період напіввиведення
відновлення	Подвоєне відновлення рівня фактора забезпечує додаткове прикриття тривалістю 1 період напіввиведення

Примітки: ¹Часті малі дози КФК здебільшого набагато ефективні, ніж рідкісні великі дози. Щоденна профілактика КФК із СПН дозволяла б підтримувати високі рівні FVIII відносно невеликими дозами КФК, проте дотримуватися такого режиму було б дуже важко.

²На кліренс FVIII впливають рівні фактор фон Віллебранда та група крові (група О порівняно з іншими). Здебільшого відновлення рівня FVIII та кліренс збільшуються з віком, що пояснює потребу меншої дози на інфузію у пацієнтів літнього віку для підтримки аналогічних залишкових рівнів FVIII. КФК – концентрат фактора коагуляції; СПН – стандартний період напіввиведення, FVIII – фактор VIII.

Концентрати FVIII із стандартним періодом напіввиведення (СПН)

За відсутності інгібітора кожна 1 МО/кг плазмового або рекомбінантного концентрату FVIII із СПН, введена в/в, підвищує рівень FVIII у плазмі на 2 МО/дл (коефіцієнт відновлення). Період напіввиведення FVIII із СПН ≈12 годин

у дорослих (коротший у дітей молодшого віку). Концентрати FVIII вводяться в/в повільно упродовж декількох хвилин. Через 15-30 хв. після інфузії слід виміряти піковий рівень FVIII.

При застосуванні КФК із СПН важливе значення має частота інфузій. Короткий період напіввиведення КФК із СПН створює синусоїдальну криву піків та залишкових рівнів FVIII з можливим «просіданням» під час високої фізичної активності, тому краще їх вводити вранці, а не ввечері.

Схеми введення КФК класифікуються як неоптимізовані («один розмір для всіх»), що базуються на фіксованих дозах, та оптимізовані, коли режим введення підбирається для пацієнта індивідуально.

Таблиця 3. Переваги та недоліки неоптимізованих схем та різних підходів до оптимізації

Схеми профілактики «Один розмір на всіх»		
Режим	Переваги	Недоліки
Висока доза, висока частота: 25-40 МО/кг кожні 2 дні ¹ (> 4000 МО/кг на рік)	Забезпечує постійні рівні FVIII >1 МО/дл та достатнє попередження практично усіх кровотеч у більшості пацієнтів, найнижчі показники РЧКС та найкращі довгострокові результати для ОРА; корисний для дуже активних людей	Порушення дотримання режиму, дискомфорт для пацієнта через потребу частого введення; значна потреба у ПЦДВ ² /АВФ; висока вартість
Середня доза, середня частота: 15-25 МО/кг 3 дні на тиждень ¹ (1500-4000 МО/кг на рік)	Забезпечує показники якості життя й активності співставні з високодозовим режимом, але дешевший і доступніший; на 90% зменшує показники РЧКС до рівня <1 рік; може бути найкращим варіантом для підлітків та дорослих	Недостатній лікувальний ефект у деяких пацієнтів; дещо гірші довгострокові наслідки для ОРА
Низька доза, низька частота: 10-15 МО/кг 2-3 дні на тиждень ¹ (1000-1500 МО/кг на рік)	Найнижча вартість; знижує частоту кровотеч на приблизно на 80% порівняно з епізодичною терапією, забезпечує досягнення показника РЧКС на рівні <3 на рік	Невизначений довгостроковий вплив на наслідки для ОРА
Оптимізовані схеми профілактики		
Підхід оптимізації	Переваги	Недоліки
Клінічний (фенотип схильності до кровотеч, фізична активність): після вибору початкового	Визнає неоднорідність ЛЗГ за багатьма аспектами виникнення кровотеч і наслідків для ОРА; приводить у відповідність обсяг	Потреба виникнення кровотечі для встановлення фенотипу й констатування потреби змін профілактики (пацієнти піддаються

режиму, який може мати бкдь-яку частоту введення проводиться ретельне спостереження за пацієнтом щодо кровотеч з подальшою зміною дози і частоти введень за потребою	профілактики з потребами пацієнта (заощадження КФК на популяційному рівні); підходить для перехідних етапів життя (більш інтенсивна профілактика у ранньому дитинстві, менш інтенсивна у зрілому віці); дозволяє дітям звикнути до в/в введень, іноді уникнути ПЦВД	ризик серйозної кровотечі, наприклад ВЧК); залежність від критеріїв кровотечі, які використовуються для корекції профілактики; потреба постійної адаптації до режимів фізичної активності, що може бути проблематичним за мови частих змін
Фармакокінетичний Оцінка ФК FVIII у пацієнта з наступним коригуванням дози / частоти введень до досягнення заздалегідь визначеного залишкового рівня FVIII. Можлива оцінка за допомогою популяційних ФК-моделей (WAPPS- <i>Нето</i> ³ з байєсівським аналізом)	Визнає, що ФК FVIII має індивідуальні особливості у різних пацієнтів та у різні вікові періоди; адаптує кількість наданих пацієнту КФК до передбачуваних ФК потреб, а відтак, адекватне забезпечення й економне споживання КФК; усуває потребу виникнення кровотечі для констатування потреби посилення профілактики	Вимагає принаймні мінімальної оцінки ФК FVIII та досвіду інтерпретації результатів ФК; не враховує інших факторів, що впливають на потребу в FVIII; у деяких пацієнтів можлива як надмірна, так і недостатня профілактика (наприклад, дуже активні ЛЗГ вимагатимуть більш високих мінімальних рівнів FVIII)

Примітки: ¹Використання концентратів FVIII із стандартним періодом напіввиведення; ²Встановлення ПЦВД асоціюється з витратами, дискомфортом та високим ризиком ускладнень (інфекції, тромбоз та відмови механічного пристрою), які можуть вимагати госпіталізації; ³Доступно на сайті: <http://www.wapps-hemo.org>

У випадках хірургічного втручання або тяжких кровотеч для полегшення розрахунку наступних доз потрібно проводити лабораторний фармакокінетичний (ФК) моніторинг рівня FVIII з вимірюванням найнижчого залишкового рівня («рівня просідання»). Для цього проводять 10-11 заборів крові впродовж 32-48 годин (для концентратів FVIII із ППН впродовж 96 годин). У рутинній практиці параметри ФК можна оцінити на основі популяційних ФК-моделей, які дозволяють визначати ФК пацієнта за байєсівськими оцінками для вибірки з обмеженою кількістю зразків. Розрахунок наступної дози проводиться з урахуванням періоду напіввиведення та коефіцієнта відновлення FVIII у конкретного пацієнта у відповідь на конкретний препарат.

За потреби рівномірної гемостатичної корекції впродовж тривалого часу (інтраопераційне лікування або сильна кровотеча у пацієнта із слабкореагуючим інгібітором) можна застосувати безперервну інфузію для уникнення піків і просідань концентрації FVIII. Інфузія можлива за умов використання інфузоматів, стабільності КФК в інфузійному пристрої після розведення та

постійного моніторингу стану пацієнта і стану інфузомату. Корекція дози при безперервній інфузії проводиться за щоденним визначенням рівня FVIII з розрахунком кліренсу FVIII (кліренс може підвищуватися безпосередньо після операції або при крововтраті >500 мл; в таких випадках потрібні додаткові болюси КФК).

Концентрати FVIII з подовженим періодом напіввиведення (ППН)

Період напіввиведення препаратів FVIII з ППН \approx 19 годин (у дітей дещо менше), що у 1,5 рази перевищує період напіввиведення препаратів із СПН. Інші ФК-характеристики препаратів із СПН та ППН схожі. Відтак, застосування ППН дозволяє досягнути або помірного зменшення частоти інфузій, або помірного збільшення залишкових рівнів FVIII, але не обох цілей. Тому при переході від замісної терапії препаратами із СПН на препарати з ППН частоту введень зазвичай знижують з 3 до 2 разів на тиждень, переваги КФК з ППН підсумовано у таблиці 4.

Таблиця 4. Переваги концентратів FVIII з подовженим періодом напіввиведення

Переваги меншої частоти інфузій	Переваги вищих залишкових рівнів FVIII
<p>Менша кількість відвідувань лікарні або візитів медсестри додому (сприяє більш ранньому початку профілактики).</p> <p>Менша потреба у ПЦВД (певна економія коштів та зменшення ускладнень).</p> <p>Менш обтяжливі графіки інфузій (суворість дотримання доби та часу введення):</p> <ul style="list-style-type: none"> менше ранкових введень менше введень у робочі/навчальні дні. <p>Забезпечення профілактики у більшій кількості пацієнтів</p>	<p>Більша ефективність – вищий рівень попередження кровотеч при аналогічному графіку введення</p> <p>Потенційно більший рівень залучення до спортивних видів активності, можливість займатися видами спорту, які традиційно не рекомендувалися без суттєвого підвищення ризику кровотеч</p>

Нефакторна терапія

Еміцизумаб – міметик FVIII, що імітує кофакторну функцію FVIII, незалежно від наявності інгібіторів. Еміцизумаб не призначений для лікування епізодів гострих або проривних кровотеч. Використовується для профілактики у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами та без них починаючи з народження.

Ключові переваги: п/ш шлях введення, тривалий період напіввиведення, що забезпечує стабільну концентрацію препарату в плазмі крові і не вимагає додаткового моніторингу, висока ефективність у профілактиці кровотеч у дорослих та дітей з інгібіторами FVIII або без них, зменшення кількості

ускладнень та госпіталізацій, економічна ефективність, висока прихильність до терапії.

Гемостатичні засоби з шунтуючим механізмом дії

Забезпечують гемостаз альтернативним до заміщення механізмом і використовуються для лікування гострих кровотеч або для прикриття хірургічного втручання у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами.

Рекомбінантний активований фактор VIIa (rFVIIa)

Механізм дії полягає у зв'язуванні VIIa з тканинним фактором; утворений комплекс переводить активує фактори IX і X, що спричинює перетворення невеликих кількостей протромбіну в тромбін; тромбін у місці ушкодження активує тромбоцити, V і VIII фактори, внаслідок чого фібриноген перетворюється у фібрин.

Застосовується для лікування кровотеч та їх профілактика при хірургічних втручаннях або інших інвазивних процедурах у хворих з вродженою гемофілією з рівнем інгібіторів до FVIII >5 ОБ, вродженою гемофілією з вираженою реакцією на введення фактора VIII в анамнезі, набутою гемофілією.

Концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК)

Контролює кровотечу шляхом індукції та сприяння утворенню тромбіну; у механізм дії залучені специфічні компоненти активованого протромбінового комплексу – протромбіну (FII) і активованого фактора X (FXa); містить інші білки протромбінового комплексу, що сприяють підтримці гемостазу у пацієнтів з гемофілією за наявності інгібіторів.

Показаний для лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до FVIII; лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до FVIII; профілактики кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі.

Інші гемостатичні засоби

Десмопресин (ДДАВП) – синтетичний аналог вазопресину, підвищує плазмові рівні FVIII й VWF. Може розглядатися як варіант лікування у пацієнтів з легкою-помірною гемофілією А та носіїв. Перед терапевтичним застосуванням у пацієнта слід оцінити індивідуальну відповідь FVIII. Рішення про використання ДДАВП ґрунтується на вихідному рівні активності FVIII, досягнутому зростанні та необхідній тривалості лікування.

Десмопресин можна вводити п/ш, шляхом в/в інфузії

Антифібринолітичні засоби можна використовувати як допоміжне лікування або монотерапію, особливо для контролю кровотеч із шкіри та слизових оболонок (епістаксис, ротові та шлунково-кишкові кровотечі, менорагії, кровотечі при прорізуванні / випаданні молочних зубів) та при стоматологічних процедурах. Можливе поєднання із стандартними дозами КФК, включаючи обхідні засоби, за винятком концентратів протромбінового комплексу через підвищений ризик тромбоемболії. Застосування

антифібринолітиків протипоказане при гематурії через підвищений ризик обструктивної уропатії та при проведенні торакальної хірургії через ризик утворення нерозчинних гематом. Для пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендовано зменшити дозування та проводити ретельний моніторинг. Монотерапія антифібринолітиком не запобігає появі гемартрозів.

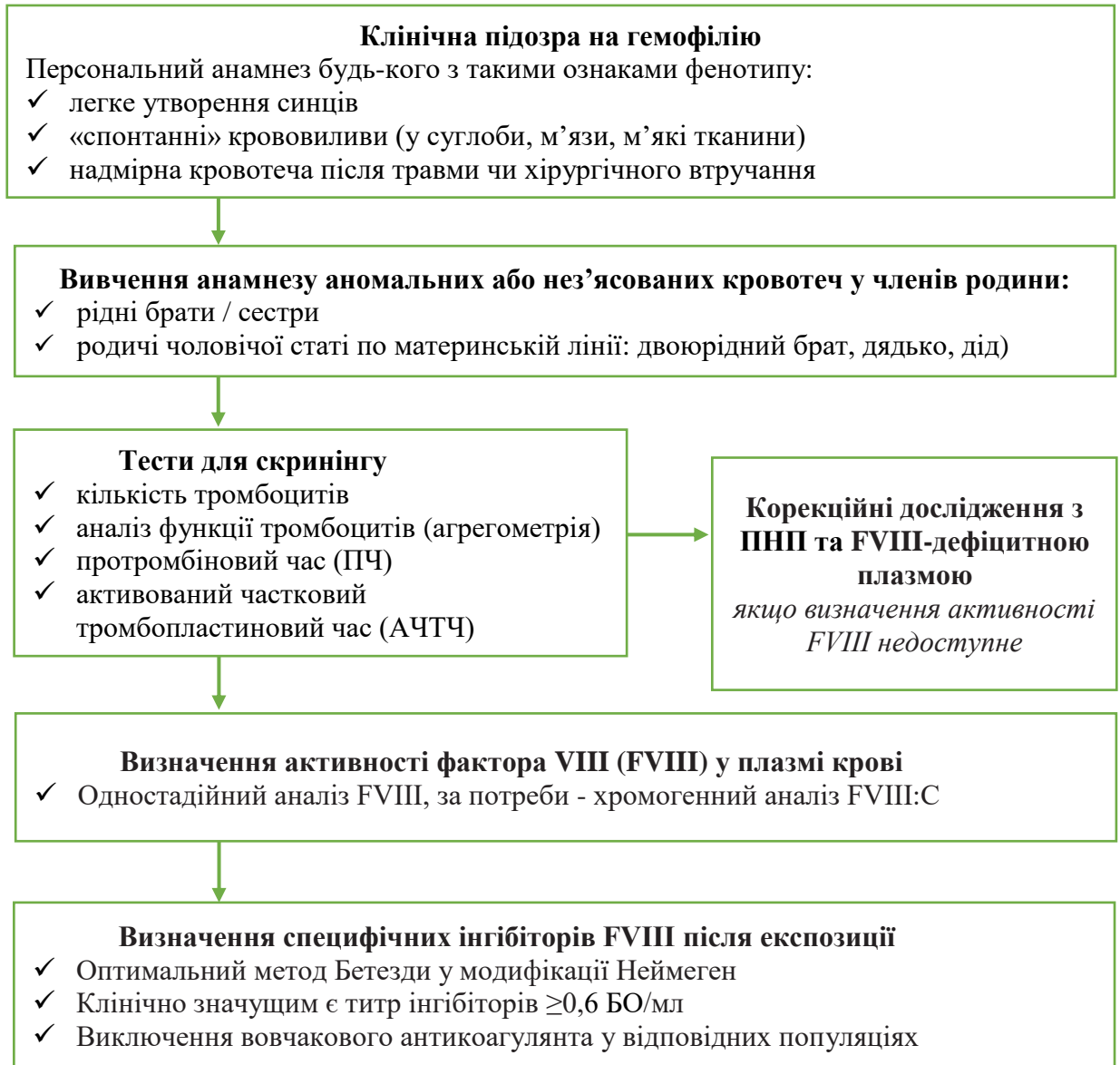
Транексамова кислота призначається перорально. Можливі прояви побічної дії: шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, діарея), які виникають зрідка і зазвичай зникають при зменшенні дози. Швидке в/в введення може призвести до запаморочення й гіпотонії.

Амінокапронова кислота (далі - АКК) має коротший період напіввиведення, меншу ефективність та вищу токсичність у порівнянні з транексамовою кислотою.

У дорослих АКК зазвичай застосовують перорально. Частим проявом побічної дії АКК є шлунково-кишкові розлади, які суттєво полегшуються за умов зменшення дози. До рідкісних проявів відносять міопатію (зазвичай після прийому високих доз впродовж декількох тижнів), яка характеризується появою міалгії, підвищеним рівнем креатинкінази, іноді міоглобінурією. Після припинення лікування симптоми зникають.

Додаток 3
до Уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Гемофілія А»
(підпункт 2 пункту 1 розділу III)

Алгоритм діагностики гемофілії А



Додаток 4
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Гемофілія А»
(підпункт 2 пункту 2 розділу III)

**Діагностика та особливості лікування кровотеч різної локалізації
у пацієнтів з гемофілією А**

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
1	2	3	4
Внутрішньо-м'язова (будь-який м'яз)	Травма, розтягнення, спонтанно	Дискомфорт у м'язі, вимушене положення кінцівки; сильний біль при активному скороченні чи розтягненні м'яза; болючість / напруженість болючість при пальпації; набряк. При компартмент-синдромі: посилення болю, втрата чутливості, втрата функції, зменшення кровопостачання у дистальній ділянці кінцівки (вимірювання тиску). Крововилив у клубово-поперековий м'яз: біль у нижній частині живота, у паху та/або у нижній частині спини у поєднанні з неможливістю випрямитися або піднятися із сидячої пози; біль при розгинанні, але не при ротації кульшового суглоба; симптоми можуть симулювати клініку гострого апендициту, включно з позитивним симптомом Блюмберга. При стисканні стегнового нерва: парестезія в	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE: спокій для ураженого м'яза; за можливості підняти ушкоджену ділянку для зменшення набряку; за необхідності накласти шину на пошкоджену кінцівку в комфортному положенні та регулювати положення для уникнення болю; холод на область ураженого м'яза на 15–20 хвилин кожні 4–6 годин. Не накладати лід безпосередньо на шкіру. Знеболення відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я ³ . Негайна госпіталізація для запобігання погіршення / втрати функції при таких крововиливах: у клубово-поперековий м'яз (ризик паралічу стегнового нерва); у задні відділи гомілки (ризик ураження заднього великогомілкового та глибокого малоомілкового нервів); у згиначі передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана). Суворий ліжковий режим. УЗД / КТ / МРТ ОРА. Повторні введення КФК за потреби. Моніторинг болю та ознак НВП / компартмент-

		медіальних ділянках стегна, втрата сухожилкового рефлексу надколінника, слабкість чотириголового м'яза	синдрому; за їх виявлення – фасціотомія у період до 12 годин після діагностики. Після зменшення болю реабілітація ³
Суглобова (гемартроз)	Травма, спонтанно; частіше у суглобах-мішенях	Аура: поколювання, стискання. Будь-яке поєднання таких ознак: посилення набряку / підвищення локальної температури над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості в суглобі / труднощі використання кінцівки порівняно із звичним рівнем	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE ² ; відповідне знеболення ³ . За відсутності відповіді негайна госпіталізація, Визначити рівень FVIII, посилити замісну терапію КФК, провести аналіз на інгібітори або розглянути альтернативний діагноз (септичний артрит, перелом). Артроцентез проводять лише за підозри на інфекцію або при напруженому болючому гемартрозі >24 годин (особливо кульшовий суглоб) під факторним прикриттям з рівнем активності 30-50 МО/дл протягом 48-72 годин. Після зменшення болю реабілітація ⁴
ЦНС / ВЧК	Підтверджена / підозрювана травма голови або хребта; спонтанно	Значний / тривалий біль голови, сонливість, порушення свідомості, неврологічні симптоми; раптовий сильний біль у спині (спинномозкова кровотеча)	Негайне введення КФК ¹ до проведення досліджень. Негайна госпіталізація. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення причини та до зупинки кровотечі. Невідкладна КТ / МРТ (у немовлят УЗД) головного мозку, консультація невролога. При ВЧК вторинна профілактика для запобігання рецидиву: мінімум 3-6 місяців; при високому ризику рецидиву – пожиттєво
Очні	Травма або інфекція	Біль, видимий крововилив, порушення зору	Негайне введення КФК ¹ . Негайне офтальмологічне обстеження (повторювати що 6-8 годин до зупинки кровотечі)
Горло/шия	Місцева патологія; травма;	Локальний набряк або біль; іноді обструкція дихальних шляхів	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація, огляд отоларинголога. Підтримка

	сильний кашель	(задишка, порушення дихання, асфіксія)	захисного рівня FVIII до зупинки кровотечі. У випадках місцевої інфекції антибіотики, допоміжні гемостатичні засоби ⁴
Шлунково-кишкова	Хвороби ШКТ; тяжкі хвороби печінки; спонтанно	Гематемезис (блювання кров'ю), гематоксизія (ректальне відходження свіжої крові) або мелена; при хворобах печінки можлива печінкова енцефалопатія	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Визначення причини кровотечі Ендоскопія, рентгенологічна візуалізація для визначення причини кровотечі, специфічне лікування. Регулярний контроль гемоглобіну, корекція анемії; при хворобі печінки контроль аміаку в крові. Лікування печінкової енцефалопатії відповідно до затверджених галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Підтримка захисного рівня FVIII до зупинки кровотечі (КФК антифібринолітики)
Черевна порожнина/заочеревинний простір	Травми; місцева патологія; спонтанно	Біль у животі, здуття, симптоми «гострого живота», паралітична кишкова непрохідність	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення етіології та зупинки кровотечі. Визначення етіології: детальний анамнез, оцінка болю, огляд хірурга, УЗД / КТ живота, заочеревинного простору. Лікування причини кровотечі.
Ниркові	Травми; місцева патологія (рак сечового міхура у осіб старшого віку); спонтанно	Біль у животі, набряки, сильний біль у боці та спині, гематурія	Госпіталізація. Помірна безболісна гематурія без дисфункції нирок / серця: замісна терапія фактором згортання крові суворий ліжковий режим, гідратація (3 л/м ² площі поверхні тіла на добу), уникати застосування десмопресину. Біль або рясна / тривала / рецидивуюча гематурія: негайне повторне введення КФК до зупинки кровотечі; уникати антифібринолітиків; УЗД

			(прохідність сечових шляхів, наявність згустків), консультація уролога
Ротова порожнина	Видалення зубів / зміна молочних зубів; гінгівіт, пародонтит; травми	Кровоточивість ясен, кровотеча з лунки зуба чи інших ділянок ротової порожнини, біль	Визначити місце кровотечі, за можливості накласти стискаючий тампон на 15-30 хв. та/або шви. Антифібринолітики 5-7 днів. Консультація стоматолога / щелепнолицевого хірурга для визначення причини й тяжкості кровотечі. При персистуючій кровотечі: КФК + місцеві засоби ^б ; уникати вживання твердої їжі, енергійного полоскання рота та інтенсивної активності 3-5 днів; утримуватись від куріння ≥ 24 год., м'яка шина для захисту рани.
Ніс (епістаксис)	Пошкодження / подразнення слизової оболонки носа	Кров'янисті виділення, рясна кровотеча	Нахилити голову вперед, щоб уникнути ковтання крові, обережно видути слабкі згустки; міцно притиснути змочену крижаною водою марлю до перенісся в ділянці передньої носової перегородки (зона Літгла) протягом 5-10 хв., або місцеве застосування серветки змоченої антифібринолітиком. Тампонада носа протипоказана через ризик кровотечі при видаленні тампону. Лікування причини кровотечі (протинабрякові, антигістамінні, антибіотики, зволоження повітря тощо). При персистуючій кровотечі контроль життєвих показників та гемоглобіну до зупинки кровотечі. При рецидивах консультація лікаря-оториноларинголога
Розриви та садна	Порізи, подряпини, травми	Зовнішня кровотеча внаслідок пошкодження шкіри	Введення КФК ¹ , консультація хірурга, зашивання рани

Тяжкі менструальні кровотечі	Рівень FVIII < 40 МО/дл	Менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді	Гормональна терапія (естроген / прогестерон / прогестин перорально, підшкірно або трансдермально); внутрішньоматкова система з левоноргестрелом); транексамова кислота 15-25 мг/кг кожні 6-8 годин перорально
------------------------------	-------------------------	--	---

Примітки: ¹Достатня дози та тривалість для зупинки кровотечі вказаної локалізації;

²Принципи PRICE: захист [Protection] – іммобілізація – шини, лонгети; спокій [Rest] – відсутність навантажень; лід [Ice] – прикладання льоду/холоду на уражену ділянку на 15-20 хв., з перервами, але не безпосередньо на шкіру; компресія [Compression], підняте положення кінцівки [Elevation];

³Лікування болю відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;

⁴реабілітація проводиться до максимального / повного відновлення функції під наглядом фахівця з досвідом лікування гемофілії під адекватним профілактичним прикриттям FVIII;

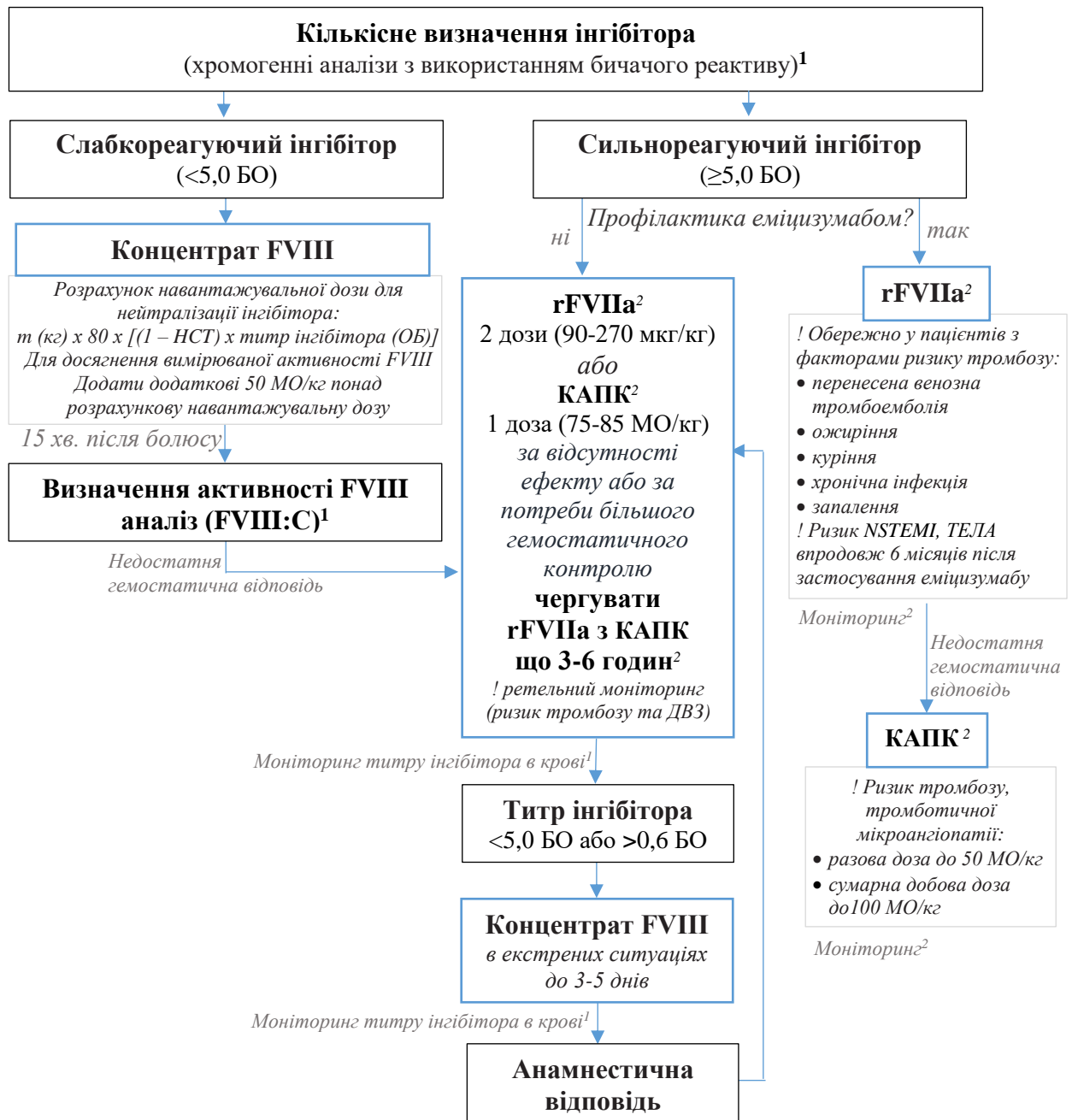
⁵есмопресин при легкій формі гемофілії А, антифібринолітики;

⁶Накладання швів, місцево епінефрин, антифібринолітики у вигляді пасту або рідини.

Скорочення: FVIII – фактор VIII; HGB – гемоглобін; ВЧК – внутрішньочерепний крововилив; КТ – комп'ютерна томографія; КФК – концентрат фактора коагуляції (FVIII); МРТ – магнітно-резонансна томографія; НВП – нейроваскулярні пошкодження; ППН – подовжений період напіввиведення; ППТ – площа поверхні тіла, ОРА – опорно-руховий апарат; УЗД – ультразвукове дослідження; ЦНС – центральна нервова система

Додаток 5
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Гемофілія А»
(підпункт 4 пункту 2 розділу III)

Алгоритм лікування гострої кровотечі у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами



Примітки: ¹Для вимірювання активності FVIII:C у плазмі крові та титру інгібіторів ВФГ рекомендує хромогенні аналізи FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів). ²Методи моніторингу - тромбеластографія або аналіз утворення тромбіну;

Скорочення: НСТ – гематокрит; FVIII – фактор VIII; m – маса тіла; NSTEMI – гострий інфаркт міокарда без елевачії сегмента ST; rFVIIa – рекомбінантний активований фактор VII; ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання; aPCC – концентрат активованого протромбінового комплексу; кг – кілограм; МО – міжнародна одиниця; БО – Бетезда одиниця; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

Додаток 6
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Гемофілія А»
(підпункт 4 пункту 1 розділу III)

Оцінка стану суглобів при гемофілії за шкалою HJHS

Ідентифікаційний № пацієнта
№ обстеження
Час

ПІБ фізичного терапевта
Дата

Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії HJHS 2.1 – зведена таблиця балів

Суглоби	Ліктьовий		Колінний		Гомілковостопний					
	Лівий	Правий	Лівий	Праве	Лівий	Правий				
Набряки		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Тривалість набряку		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Атрофія м'язів		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Крепітація під час руху		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Різке обмеження згинання		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Різке обмеження розгинання		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Біль у суглобі		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Сила		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ		НПВ
Загальний бал оцінки суглоба										

Сума загальних балів +
Загальна оцінка ходи =
Загальний бал HJHS

+
=
=

(НПВ включено до показників б. оцінки ходи)
НПВ = не піддається визначенню

Набряк 0= відсутній 1=незначний 2=помірний 3=сильний	Крепітація під час руху 0=відсутня 1=легка 2=тяжка		Сила (за шкалою Денієлса та Вортінгема) У межах доступного діапазону руху (ДР) 0= долає силу тяжіння в оцінювальному положенні з максимальним спротивом (ступінь 5) 1 = долає силу тяжіння в оцінювальному положенні з помірним спротивом (але виходить з цього положення з максимальним спротивом) (ступінь 4) 2= утримує оцінювальне положення з мінімальним спротивом (ступінь 3+) або долає силу тяжіння в оцінювальному положенні (ступінь 3) 3= може долати силу тяжіння в частково повному ДР (ступінь 3-/2+) або може здійснювати рух у ДР за умови усунення сили тяжіння (ступінь 2), або може здійснювати рух у частковому ДР за умови усунення сили тяжіння (ступінь 2-) 4 – Мінімальне (ступінь 1) або відсутнє скорочення м'язів (ступінь 0) НПВ = не піддається визначенню
Тривалість 0=набряк відсутній або <6 місяців 1=>6 місяців	Дефіцит згинання Конралатеральне: 0=<5° 1=5-10° 2=11-20° 3=>20°	Нормативні таблиці 0=у межах діапазону 1=1-4° 2=5-10° 3=>10°	
Атрофія м'язів 0= відсутня 1= незначна 2= сильна	Дефіцит розгинання від перерозтягнення Конралатеральне: 0=<5° 1= 5-10° 2= 11-20° 3= >20°	Нормативні таблиці 0=у межах діапазону 1=1-4° 2=5-10° 3=>10°	
Біль у суглобі 0= відсутній під час активних рухів 1= відсутній під час активних рухів, але є при легкому натисканні або пальпації 2= біль під час активних рухів		Загальна оцінка ходи (ходьба, піднімання сходами, біг, стрибки на одній нозі) 0= усі навички у межах норми 1= одна навичка виходить а межі норми 2= дві навички виходять а межі норми 3= три навички виходять а межі норми 4 = усі навички виходять а межі норми НПВ = не піддається визначенню	

Примітка: при застосуванні шкали HJHS необхідно користуватися інструкцією та робочими листками, які додаються

Шкала HEAD-US (ультразвукова оцінка гемофілічної артропатії)

Ознаки	Бали
Активність хвороби (синовіт)	
Гіпертрофія синовіальної оболонки	
Відсутня/ мінімальна	0
Незначна /помірна	1
Значна	2
Ураження суглобових поверхонь	
Хрящі	
Норма	0
Порушення ехоструктури, фокальне зменшення товщини / повна втрата суглобового хряща, що охоплює < 25% ДП ¹	1
Зменшення товщини / повна втрата суглобового хряща, що охоплює < 50% ДП ¹	2
Зменшення товщини / повна втрата суглобового хряща, що охоплює > 50% ДП ¹	3
Повне руйнування хряща або відсутня візуалізація суглобового хряща на ДП ¹	4
Кістки	
Норма	0
Незначні нерівності субхондральної кістки ± початкові остеофіти навколо суглоба	1
Ураження субхондральної кістки ± ерозії, виражені остеофіти навколо суглоба	2
Загальна кількість балів	

Примітки: ДП – досліджувана поверхня. ¹Лікоть, передня частина дистального відділу епіфізу плечової кістки, коліно, суглобова поверхня головки стегнової кістки; гомілковостопний суглоб, передня частина головки таранної кістки. HEAD-US – виявлення ранньої гемофілічної артропатії методом ультразвуку

Шкала Петтерссона (рентгенологічна оцінки гемофілічної артропатії)

Рентгенологічна зміна	Результат	Оцінка (бали)
Остеопороз	Немає	0
	Є	1
Збільшення епіфізу	Немає	0
	Є	1
Нерівність субхондральної поверхні кістки	Немає	0
	Незначна	1
	Значна	2
Звуження суглобової щілини	Немає	0
	< 50%	1
	> 50%	2
Утворення субхондральної кісти	Немає	0
	1 кіста	1

	> 1 кісти	2
Крайові ерозії суглобової поверхні	Немає	0
	Є	1
Порушення конгруентності суглобових поверхонь	Немає	0
	Незначна	1
	Значна	2
Деформація (ангуляція та/або зміщення кісток, що утворюють суглоб)	Немає	0
	Незначна	1
	Значна	2
Загальна кількість балів		0 -78
Можливий загальний бал: 0-13 балів для кожного суглоба; для усіх суглобів (6x13 = 78)		

**Шкала IPSTG для оцінки гемофілічної артропатії
за допомогою магнітно-резонансної томографії**

Зміни у м'яких тканинах	Випіт / гемартроз	Незначний	(1)
		Помірний	(2)
		значний	(3)
	Гіпертрофія синовіальної оболонки	Незначна	(1)
		Помірна	(2)
		Значна	(3)
	Наявність гемосидерину	Незначна	(1)
		Помірна	(2)
		Значна	(3)
Підшкала оцінки змін у м'яких тканинах		Максимум 9 балів	
Остеохондральні зміни	Поверхневі ерозії кортикального шару субхондральної кістки або країв суглобу	Будь-яка поверхнева ерозія	(1)
		Ерозія \geq половини суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)
	Субхондральні кісти	Принаймні одна	(1)
		Принаймні двох кісток або кістозні зміни \geq третини суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)
	Деградація хряща	Будь-яке зменшення товщини суглобового хряща	(1)
		Втрата \geq половини від загального об'єму суглобового хряща принаймні на одній кістці	(1)
		Повна втрата суглобового хряща хоча б в одній ділянці однієї кістки	(1)

		Повна втрата суглобового хряща, що поширюється хоча б на половину суглобової поверхні принаймні на одній кістці	(1)
Підшкала оцінки остеохондральних змін		Максимум 8 балів	

Примітки: IPFG – Міжнародна група з дослідження профілактики

Додаток 7
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Гемофілія А»
(підпункт 3 пункту 1 розділу III)

Пам'ятка для пацієнта (батьків/опікунів дитини) з гемофілією А та носія

Гемофілія А – рідкісна спадкова хвороба зумовлена дефіцитом VIII фактора згортання крові (фактор VIII), що зумовлює порушення згортання крові та призводить до аномальних кровотеч (безпричинних, надто тривалих, які важко зупинити) та крововиливів різної локалізації, найчастіше у суглоби, м'язи та м'які тканини.

Гемофілія А зумовлена мутацією гена фактора VIII, який міститься у жіночій статевій хромосомі (X-хромосомі). Це означає, що переважно хворіють чоловіки. Усі доньки чоловіка з гемофілією А здебільшого не мають симптомів, але є носіями та передають патологічний ген дітям. Якщо батько здоровий, а мати носій, то ймовірність у хлопчика бути хворим на гемофілію А складає 50%; у дівчинки шанс бути носієм також складає 50%. Ймовірність хвороби у дівчинки складає 25% лише за умови, що батько хворий на гемофілію А, а мати – носій. Проте, до 30% пацієнтів не мають випадків хвороби в родині, тобто є ймовірність випадкових генетичних мутацій. Більш детальну інформацію щодо ризиків ви можете отримати під час медико-генетичного консультування та генетичного дослідження.

Тяжкість кровотеч, частота їх виникнення та вік початку проявів гемофілії залежать від ступеня дефіциту фактора VIII, тобто рівня його активності в крові. У випадку важкої форми гемофілії А (активність фактора VIII менше 1 МО/дл) кровотечі виникають з раннього дитинства, часто у ротовій порожнині в період прорізування зубів або утворення великих гематом внаслідок незначної травми або навіть без явної причини наприкінці першого року життя, коли дитина починає ходити. При гемофілії середньої тяжкості (активність фактора VIII 1-5 МО/дл) виникають тривалі кровотечі при травмах, порізах або хірургічних втручаннях, зрідка без причини. При легких формах (активність фактора VIII 5-40 МО/дл) безпричинні кровотечі практично не виникають, тому хвороба діагностується значно пізніше, іноді навіть у дорослому віці.

Виникнення крововиливу, зазвичай, супроводжується значним болем та набряком. Найчастіше страждають суглоби, особливо колінні, гомілковостопні, ліктьові, що проявляється болем, набряком та утрудненням рухів у суглобі. Якщо крововилив виник в одному суглобі, то є висока ймовірність його повторення у цьому ж суглобі (суглоб-мішень) та високий ризик крововиливів у інші суглоби. Повторні крововиливи пошкоджують суглобові структури, виникає хронічне запалення з подальшим розвитком хронічної гемофілічної артропатії. З часом стан погіршується: рухи в суглобі поступово обмежуються аж до анкілозу (неможливості рухів у суглобі). Це ускладнює пересування, самообслуговування і може бути причиною інвалідності. Крім того, крововиливи можуть тиснути на

судини і нерви, що без належного лікування загрожує втратою кінцівки. Особливо небезпечними та загрозовими для життя є кровотечі в ділянках голови і шиї, грудної та черевної порожнини.

На сьогодні не існує ані можливостівилікування, ані специфічної профілактики гемофілії А, яка б дозволила уникнути хвороби. Проте, рання діагностика та профілактична замісна терапія позитивно впливає на перебіг хвороби. Профілактична замісна терапія полягає у регулярному внутрішньовенному введенні плазмових або рекомбінантних концентратів фактора VIII, що суттєво зменшує ймовірність кровотеч. Іншим варіантом профілактичної терапії є підшкірне введення нефакторної терапії рекомбінантного моноклонального антитіла еміцизумабу, який в процесі згортання крові виконує таку ж функцію, як фактор VIII. Профілактична терапія знижує ризик небезпечних кровотеч, запобігає пошкодженню опорно-рухового апарату, зменшує хронічний біль, функціональні обмеження та інвалідність, знижує потребу ортопедичної хірургії, невідкладної допомоги, госпіталізації, дає можливість повноцінного життя з відвідуванням школи та можливістю праці.

Ще однією небезпекою при гемофілії є утворення імунною системою антитіл (інгібіторів), які нейтралізують дію введених концентратів фактора VIII. Це ускладнює контроль кровотеч, збільшує смертність та ризик ускладнень. Тому впродовж профілактичної терапії потрібно періодично проводити аналізи крові на інгібітори; у разі їх появи застосовується спеціальне лікування – збільшується доза концентратів фактора VIII, застосовуються препарати, які містять інші фактори згортання крові, щоб спинити кровотечу, або призначається нефакторна терапія.

Для постійного контролю ефективності профілактичної терапії, виявлення інгібіторів, забезпечення кваліфікованої допомоги при ускладненнях, безпечного проведення будь-яких медичних втручань та лікування супутніх захворювань усі пацієнти з гемофілією А та носії повинні бути зареєстровані у центрі лікування гемофілії, перебувати на спостереженні усе життя та ретельно виконувати призначення лікаря.

Практичні рекомендації для пацієнта, батьків (опікунів) дітей з гемофілією А та носіїв

Після встановлення діагнозу гемофілії А Ви повинні стати на облік у спеціалізованому центрі лікування гемофілії, отримувати замісну терапію та бути на спостереженні впродовж усього життя.

Ви повинні обов'язково повідомляти про свою хворобу усіх медичних працівників / парамедиків у разі виникнення невідкладних ситуацій (травма, екстрена госпіталізація, дорожньо-транспортна пригода тощо). Найкраще носити ідентифікатор (наприклад застережний браслет) та постійно мати при собі документ з інформацією про точний діагноз, наявність інгібітора, групу крові, резус-приналежність, конкретні рекомендації на випадок кровотечі та контактні дані лікуючого лікаря.

Важливо вести записи щодо кожного епізоду кровотечі: дата, причини та прояви кровотечі, введений препарат, доза. Це потрібно лікарю для оцінки ефективності лікування.

Єдиний спосіб зменшити ризик кровотеч та уникнути ускладнень – профілактична замісна терапія, режиму якої ви повинні ретельно дотримуватися.

Ви повинні знати можливі прояви кровотеч різної локалізації та принципи невідкладної допомоги. Переважно це додаткова доза фактора VIII залежно від тяжкості та локалізації кровотечі, іноді додаткові кровоспинні засоби.

Після навчання у центрі лікування гемофілії ви зможете самостійно вводити профілактичні препарати в домашніх умовах та розраховувати їх дози на випадок гострих кровотеч.

При кровотечах у суглоби та м'які тканини забезпечте спокій ураженої кінцівки (обмежте рухи й навантаження), прикладіть холод (крижаний компрес) на уражену ділянку, краще не безпосередньо на шкіру, тримайте кінцівку у припіднятому положенні, якщо можливо.

При кровотечі з носа нахиліть голову вперед, щоб уникнути ковтання крові, обережно видуйте слабкі згустки, міцно притисніть змочену крижаною водою марлю до перенісся в ділянці носової перегородки протягом 5-10 хв., прикладайте серветки змочені епсилон-амінокапроною кислотою або транексамовою кислотою.

При кровотечі з ротової порожнини використовуйте розчини амінокапроною кислоти або транексамової кислоти місцево; уникайте вживання твердої їжі, енергійного полоскання рота та інтенсивної активності впродовж 3-5 днів; утримайтеся від куріння принаймні 24 години, зверніться до стоматолога.

При кровотечах, які не відповідають на лікування в домашніх умовах або супроводжуються сильним болем чи набряком, при травмах або кровотечах в ділянці голови та шиї, грудної клітки або черевної порожнини негайно зверніться у лікарню.

Для лікування болю застосовуйте парацетамол або селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, німесулід) або знеболювальний засіб рекомендований лікарем-гематологом.

Уникайте внутрішньом'язових ін'єкцій (!)

Будь-які медичні втручання (діагностичні, хірургічні, гінекологічні, стоматологічні тощо) повинні проводитися виключно в центрах лікування гемофілії або за погодженням з Вашим лікарем-гематологом.

Не застосовуйте ліків, які збільшують ризик кровотечі, наприклад, аспірин (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянти, нестероїдні протизапальні засоби (крім селективних інгібіторів ЦОГ-2). Якщо такий препарат Вам призначив інший спеціаліст, порадьтеся зі своїм гематологом щодо безпеки.

Ведіть активний здоровий спосіб життя з безпечною фізичною активністю, але уникайте травм, ризикової поведінки та травматичних видів спорту. Детальну інформацію щодо видів фізичної активності можна отримати у

спеціалізованому центрі лікування гемофілії у фахівця з фізичної терапії / реабілітації.

Споживайте здорову їжу, харчуйтеся повноцінно. Підтримуйте нормальну масу тіла.

Дотримуйтесь правил гігієни порожнини рота: чистіть зуби двічі на день, використовуючи зубну щітку м'якої чи середньої жорсткості та фторовану зубну пасту для видалення нальоту; щоб максимізувати користь фтору не змивайте зубну пасту після чищення зубів («спльовувати, але не полоскати»); для повного видалення нальоту використовуйте зубну нитку або міжзубні щітки; при обмеженій рухливості ліктя або плеча – застосовуйте електричну зубну щітку.

Обов'язково проводьте усі профілактичні щеплення. Безпеку застосування тих чи інших вакцин та шлях введення узгодьте з гематологом. Особливо важливі щеплення від гепатиту В, оскільки це інфекція, що передається через кров. Ризик таких інфекцій вищий при постійному застосуванні препаратів, виготовлених з плазми крові.

Якщо у вас встановлено статус носія гемофілії А, то ви не матимете симптомів впродовж життя, якщо активність фактора VIII у крові перевищує 40 МО/дл. Навіть за відсутності симптомів, перед серйозними процедурами чи хірургічним втручанням та при плануванні вагітності слід обов'язково провести цей тест(!).

Знижений рівень активності фактора VIII <40 МО/дл може супроводжуватися певними симптомами, зокрема тривалими кровотечами після травм/порізів або ж рясними тривалими та болючими менструальними кровотечами. В таких випадках треба звернутися до лікаря-гематолога.

Варто пройти генетичне консультування з розглядом питань, пов'язаних з рішенням народити дитину. Потрібно обов'язково визначити активність фактора VIII у крові у III триместрі вагітності, щоб оцінити ризик кровотечі під час та після пологів. Заради вашої безпеки та безпеки дитини пологи краще проводити у лікарні, де є фахівці з лікування гемофілії. Після пологів до 2 місяців існує ризик післяпологової кровотечі, що потребує кваліфікованого медичного супроводу. Якщо Ви народили хлопчика, після народження йому проведуть діагностичні дослідження крові – визначення активованого часткового тромбoplastинового часу та активності фактора VIII.

Додаток 8
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Гемофілія А».
(підпункт 3 пункту 2 розділу III)

**Шкала визначення чинників ризику розвитку утрудненого
венозного доступу у дорослих A-DIVA**

	Так	Ні
Чи є в анамнезі дані про ускладнений внутрішньовенний доступ?	1 бал	0 балів
Ви очікуєте невдалої першої спроби чи важкого внутрішньовенного доступу?	1 бал	0 балів
Чи є неможливим визначити розширену вену при пальпації верхньої кінцівки?	1 бал	0 балів
Чи є неможливим ідентифікувати розширену вену шляхом візуалізації верхньої кінцівки?	1 бал	0 балів
Чи має найбільша розширена вена діаметр менше 3 міліметрів?	1 бал	0 балів

При оцінці за цією шкалою, якщо сума балів ≥ 4 , то такий випадок, трактується як утруднений венозний доступ

**Шкала визначення чинників ризику розвитку утрудненого
венозного доступу у дітей - DIVA**

Предиктор	0 Балів	1 Бал	2 Бали
Візуалізація вен	Видимі	-	Не видимі
Пальпація вен	Пальпуються	-	Не пальпуються
Вік	≥ 36 міс.	12-35 міс.	<12 міс.

При оцінці за цією шкалою, якщо сума балів ≥ 4 , то такий випадок трактується як утруднений венозний доступ.
