

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12 лютого 2026 року № 170

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

ВСТУП

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (далі - УКПМД) «Гемофілія В» за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини розроблено відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі сучасних принципів доказової медицини з метою покращення результатів надання медичної допомоги особам, які хворіють на гемофілію В, та створення єдиної комплексної, ефективної системи надання спеціалізованої медичної допомоги, а також реабілітації пацієнтів після проведеного спеціального лікування та надання за потреби паліативної та симптоматичної допомоги. Заходи зі своєчасного виявлення даного захворювання та адекватного лікування дозволять суттєво покращити результати лікування, а також раціонально розподілити та оптимізувати витрати, пов'язані з його проведенням.

УКПМД розроблений на основі Клінічної настанови, заснованої на доказах «Гемофілії», що 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 особам, що хворіють на гемофілію В. Основними завданнями при розробці протоколу було забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів з гемофілією В, створення єдиних принципів щодо профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів, а також обґрунтування кадрового забезпечення та ресурсного оснащення закладу охорони здоров'я (далі-ЗОЗ).

УКПМД розроблений мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей. Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Гемофілії», затверджено 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» (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 листопада 2022 року № 2114).

Перелік скорочень, що використовуються у протоколі

АВФ	артеріовенозна фістула
АКК	амінокапронова кислота
АКТ	антикоагулянтна терапія
АТТ	антитромботична терапія
АЧТЧ	активований частковий тромбoplastиновий час
БО	Бетезда одиниця
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
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДП	досліджувана поверхня
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ІТ	індукція імунної толерантності
КАПК	концентрат активованого протромбінового комплексу
кг	кілограм
КПК	концентрат протромбінового комплексу
КТ	комп'ютерна томографія
КФК	концентрат фактора коагуляції
ЛЗГ	люди з гемофілією
МО	міжнародна одиниця
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НВ	нейроваскулярний
НПВ	не піддається визначенню
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
ОБ	одиниця Бетезди
ОРА	опорно-руховий апарат
п/ш	підшкірний шлях введення
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПНП	пул нормальної плазми
ППН	подовжений період напіввиведення
ПЦВД	пристрій для центрального венозного доступу
ПЧ	протромбіновий час
РЧКС	середньорічна частотність крововиливів у суглоби
СПН	стандартний період напіввиведення
ССЗ	серцево-судинні захворювання

ТЕЛА	тромбоемболія легеневої артерії
УЗД	ультразвукове дослідження
УКПМД	уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги
ФК	фармакокінетика
ФР	фактор ризику
ФТ	фізична терапія
X _h	мутації гену в X-хромосомі
XфВ	хвороба фон Віллебранда
ЦД	цукровий діабет
ЦНС	центральна нервова система
ЦОГ-2	циклооксигеназа-2
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ACMG	Американська колегія медичної генетики та геноміки
CHBMP	проект CDC з дослідження мутацій при гемофілії В
FII	протромбін
FIX	фактор IX
FIX:C	активність фактора IX
FVIII	фактор VIII
FX	фактор X
FXI	фактор XI
FXII	фактор XII
FXa	активований фактор X
HCT	гематокрит
HEAD-US	виявлення ранньої гемофілічної артропатії методом ультразвуку
HGVS	Товариство варіацій геному людини
HJHS	шкала оцінки функціоналу стану суглобів при гемофілії
IgG	імуноглобулін G
IPSG	Міжнародна група з дослідження профілактики
m	маса тіла
NSTEMI	гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST
PRICE	захист, спокій, лід, компресія, піднімання
rFVIIa	рекомбінантний активований фактор VII
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, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 976/25736

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1. Діагноз: Гемофілія В (Хвороба Крістмаса) – спадкова недостатність фактора IX (FIX)

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

D67 Спадкова недостатність фактора IX

3. Протокол, призначений для: керівників ЗОЗ, лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-педіатрів, лікарів-терапевтів, лікарів-гематологів, лікарів-імунологів, лікарів-ортопедів-травматологів, лікарів-генетиків, лікарів-стоматологів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів з лікувальної фізкультури та фізичних осіб-підприємців, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, інших фахівців та середнього медичного персоналу, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з гемофілією.

4. Мета протоколу: визначення та розробка комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики, лікування, за потреби, заходів симптоматичної та паліативної допомоги пацієнтам з гемофілією В, координація та стандартизація медичної допомоги на основі сучасних принципів доказової медицини.

5. Дата складання протоколу: 2025 рік.

6. Дата перегляду протоколу: 2030 рік.

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

Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології 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 здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України;
Красівська Валерія Валеріївна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини

	Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Стасишин Олександра Василівна	заступник директора з наукової роботи державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Ткаченко Руслан Опанасович	професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України;
Глушко Наталія Любомирівна	завідувач відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні;
Кались Андрій Степанович	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	завідувач Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»;
Королук Ольга Ярославівна	доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту — начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я 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/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

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 Ірина Сергіївна	завідувач відділення онкогематології та трансплантації стовбурових клітин державної установи «Національний науковий центр радіаційної

медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України України» професор, д.м.н.

8. Коротка епідеміологічна інформація

Гемофілія В – рідкісне спадкове порушення згортання крові обумовлене нестачою фактора коагуляції IX (FIX). Хвороба успадковується через X-хромосому з мутацією гена *F9*. Певна частка випадків гемофілії В є результатом спонтанних генетичних варіацій у гені *F9*, відтак, не всі пацієнти мають спадковий анамнез хвороби. Здебільшого хворіють чоловіки, які спадкують змінену материнську X-хромосому. У жінок захворюваність на гемофілію В (рівень FIX <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 В.

Серед усіх форм гемофілії частка гемофілії В складає 15-20%. Поширеність гемофілії В становить 3,8 випадку на 100 тисяч чоловічого населення, з них 1,1 випадку тяжких форм; поширеність серед новонароджених – 5,0 випадків на 100 тисяч хлопчиків, з них 1,5 випадку тяжких форм.

Крововиливи, розвиток інгібіторів до FIX, 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 В – це зчеплене з X-хромосомою рецесивне захворювання, спричинене нестачою функціоналу FIX, який може передаватися у спадок або виникати внаслідок спонтанної мутації.

Нестача FIX проявляється у вигляді спонтанного або вторинного, після травми геморагічного синдрому, і потребує ранньої діагностики, в тому числі на пренатальному етапі з залученням фахівців 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 В 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), не факторних лікарських засобів або інших гемостатичних лікарських засобів, яку починають у віці до 3 років для попередження кровотеч та запобігання ускладнень з боку ОРА. Розвиток інгібіторних алоантитіл до FIX 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 В на пренатальному етапі

Положення протоколу

Попередження народження дітей з гемофілією В можливе лише за умови виявлення лікарем загальної практики-сімейним лікарем, лікарем-терапевтом 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 В, яка б дозволила уникнути хвороби. Проте, рання діагностика та профілактична замісна терапія позитивно впливає на перебіг хвороби. Зважаючи на рецесивне успадкування мутації гена в Х-хромосомі (X_h), усі доньки чоловіка з гемофілією В будуть гетерозиготними носіями патологічного гена, тоді як сини можуть бути здоровими (якщо успадковують Х-хромосому від здорової матері) або особами, що хворіють (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 В є генетичне дослідження носіїв, проведення прекоцепційної 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, що наведена у таблиці 3 пункту 1 розділу IV цього УКПМД;

надавати пацієнтам, особливо з груп ризику, інформацію 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, за потреби, підбору ефективного лікування та подальшого спостереження впродовж життя;

інформувати пацієнтів/законних представників, щодо важливості постійно мати при собі документи з інформацією про діагноз, наявність інгібітора, групи крові, резус-належності та конкретних рекомендацій на випадок кровотечі.

Бажані:

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

2) Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення у пацієнтів підвищеної схильності до кровотеч з ураженням органів-мішеней та з метою встановлення діагнозу й призначення спеціального лікування пацієнт направляється до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу до лікаря-гематолога/лікаря-гематолога дитячого.

Ймовірність діагнозу збільшується, якщо схожі симптоми (або встановлений діагноз) мали родичі чоловічої статі по лінії матері.

Лікарі, які надають первинну медичну допомогу, лікар-терапевт/лікар-педіатр, інші лікарі педіатричних спеціальностей можуть 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 тромбопластинового часу (далі-АЧТЧ). Проте, подовження АЧТЧ не є специфічним виключно для гемофілії (можливе при хворобі фон Віллебранда (далі-ХфВ), нестача факторів XI, XII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену, а також внаслідок застосування гепарину та за наявності вовчакового антикоагулянту).

Визначення активності FIX у плазмі крові дозволяє диференціювати гемофілію В й гемофілію А 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 FIX (<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 В. У людей з тяжкими формами гемофілії В 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.

При зборі скарг звернути увагу на:

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.

Необхідні дії

Обов'язкові:

провести детальний збір скарг, персональний та сімейний анамнез пацієнта, визначити чинники ризику відповідно до алгоритму, що наведений у додатку 3 до цього УКПМД;

провести фізикальне обстеження;

направити на лабораторні дослідження, що включають: загальний аналіз крові з формулою, визначення протромбінового часу (далі-ПЧ) та АЧТЧ.

у випадку первинного звернення зі скаргами на болі та розпирання у суглобі (для діагностики раннього гемартрозу) направити на інструментальне обстеження, що включає проведення ультразвукового дослідження (далі-УЗД) суглоба та рентгенографії суглоба.

при підозрі на гемофілію А чи В для верифікації діагнозу та проведення диференційної діагностики пацієнта скерувати на консультацію до лікаря-гематолога/лікаря-гематолога дитячого.

3) Лікування

Положення протоколу

Підбір ефективного лікування пацієнтам з гемофілією проводиться лікарем-гематологом, лікарем-гематологом дитячим у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією. Лікарі загальної практики-сімейні лікарі, лікарі-педіатри здійснюють контроль виконання призначеного лікування лікарем-гематологом/лікарем-гематологом дитячим та призначає симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Своєчасно розпочата профілактика (усунення чинників ризику (далі-ФР)), правильно підібрана супутня медикаментозна терапія та призначення адекватного лікування покращують довгостроковий прогноз у пацієнтів з гемофілією.

З метою досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень у пацієнтів з гемофілією з боку ОРА, інших органів та систем, ефективного лікування супутніх клінічних станів застосовують медикаментозні та немедикаментозні засоби.

Необхідні дії**Обов'язкові:**

надати пацієнтам з гемофілією В рекомендації щодо корекції наявних ФР, модифікації способу життя та інформацію щодо особливостей перебігу захворювання, потреби чіткого дотримання призначеного лікування, потенційних побічних дій призначених лікарських засобів та можливих взаємодій між лікарськими засобами;

провести лікування супутніх та коморбідних захворювань відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;

уникати призначення пацієнтам нестероїдних протизапальних засобів (далі-НПЗЗ) (за винятком селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (далі-ЦОГ-2)), антиагрегантів й антикоагулянтів та не виконувати внутрішньом'язевих(далі-в/м) ін'єкцій;

при відсутності моніторингу за станом пацієнта або підозрі на виникнення кровотечі пацієнта скерувати на госпіталізацію до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією;

при виникненні критичної ситуації пацієнта з гемофілією скерувати до відділення інтенсивної терапії (далі-ВІТ) для надання екстреної медичної допомоги;

надати пацієнтам для ознайомлення «Інформаційний лист для пацієнта з гемофілією В», що наведений у додатку 7 до цього УКПМД.

Бажані:

забезпечити належне навчання ЛЗГ та членів їхніх родин/законних представників щодо усіх аспектів допомоги при гемофільії, профілактики та лікування кровотеч, порушення роботи ОРА, розпізнавання кровотечі та основних навичок самостійного надання допомоги, ведення медичних записів, догляду за зубами та управління ризиками.

4) Подальше спостереження**Положення протоколу**

Усім пацієнтам з гемофілією, особливо пацієнтам з ускладненим перебігом, проводиться постійне спостереження для забезпечення профілактики ускладнень. Для забезпечення наступності у лікуванні пацієнтів з гемофілією спостереження потребує тісної співпраці лікарів ЗОЗ, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, а також лікаря-гематолога/лікаря-гематолога дитячого.

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

Обґрунтування

Досягнення та підтримка цільового рівня факторів коагуляції вимагає постійного спостереження лікаря за пацієнтом з гемофілією з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо лікування, необхідної корекції лікування (за потреби), дотримання графіка необхідних обстежень та корекції ФР. Важливе значення має моніторинг та лікування супутніх клінічних

станів: серцево-судинних захворювань (далі-ССЗ), цукрового діабету (далі-ЦД), артропатії, тощо.

Необхідні дії

Обов'язкові:

проводити планові обстеження двічі на рік (кожні 6 місяців) для дітей та 1 раз на рік для дорослих пацієнтів з гемофілією В, що включають оцінювання якості життя, гематологічних показників (лабораторні обстеження), функції ОРА, відповідно додатку 6 до цього УКПМД, за потреби, із застосуванням інструментальних методів дослідження;

при наявності супутніх захворювань та їх ускладнень забезпечити спостереження та лікування пацієнтів відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;

на усіх етапах спостереження підтримувати мотивацію пацієнтів щодо дотримання режиму самостійної профілактичної замісної терапії, дотриманні заходів з модифікації способу життя та, за потреби, проводити корекцію призначень.

2. Спеціалізована медична допомога

1) Попередження гемофілії В на пренатальному етапі

Положення протоколу

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

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 FIX, антиген VWF 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 1,1% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії В не матимуть ідентифікованого генетичного варіанту в ДНК гену *F9* при

застосуванні сучасних діагностичних методів, які виключають скринінг глибоких інтронних послідовностей.

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), забезпечити їм постійне спостереження, консультування та спеціалізовану медичну допомогу;

осіб, що відносяться до високого ризику, скерувати на генетичне консультування з обговоренням питань планування сім'ї, рішенням народити дитину та можливих ускладнень.

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

Бажані:

рекомендувати 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.

рекомендувати передімплантаційну генетичну діагностику підтвердженням носіям варіанту *F9* з метою відбору ембріона, який не призведе до народження хлопчика з гемофілією В.

2) Діагностика

Положення протоколу

Діагноз гемофілії В установлює лікар-гематолог/лікар-гематолог дитячий 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 FІХ 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-носіїв.

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

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 В.

Обґрунтування

За наявності типових симптомів гемофілії (тривалі спонтанні та/або травматичні крововиливи, найчастіше в ОРА, переважно внутрішньосуглобові крововиливи у великі синовіальні суглоби — гомілковостопні, колінні та ліктьові, рідше 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 В та встановлення ступеня тяжкості хвороби вимагає визначення рівня F1X в крові за умови виключення рідкісних геморагічних розладів. За можливості проводиться генетичне дослідження пробанда з наступним обстеженням носіїв.

Скринінг та аналізи на інгібітори, які в цей 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, що зазначені 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

провести збір скарг та детального персонального та сімейного анамнезу пацієнта;

провести фізикальне обстеження відповідно до додатку 4 цього УКПМД для виявлення типових ознак гемофілії В з особливим акцентом на стан та функцію ОРА й можливих ускладнень.

скерувати на лабораторне обстеження, що 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 F1X у плазмі крові; піковий рівень фактора вимірювати через 15–30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10–11 зразків крові, відібраних протягом 1–2 тижнів), або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК, за неможливості – корекційні дослідження з пулом нормальної плазми (далі-ПНП) та F1X-дефіцитною плазмою. Особливості проведення досліджень зазначено у пункті 1 розділу IV цього УКПМД;

кількісне визначення титру інгібітора F1X з використанням Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда показане у випадках, що зазначені у таблиці 4 розділу IV цього УКПМД, для пацієнтів з нещодавно діагностовано гемофілією В кожні 6-12 місяців та при виникненні кожного епізоду кровотечі, якщо проводиться профілактичне лікування концентратом F1X, надалі щороку, додатково за наявності показань;

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 FIX або інші препарати крові;

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

провести інструментальне обстеження відповідно до додатків 4 та 6 до цього УКПМД:

для оцінки ступеня уражень ОРА на ранніх стадіях та у дітей - УЗД, магнітно-резонансну томографію (далі-МРТ);

на пізніх стадіях гемофілічної артропатії – рентгенографія суглобів;

при підозрі на крововилив залежно від локалізації: нейросонографія, комп'ютерна томографія (далі-КТ)/МРТ мозку; ультрасонографія, КТ/МРТ черевної порожнини, заочеревинного простору, фіброгастодуоденоскопія в усіх випадках шлунково-кишкової кровотечі;

скерувати на консультацію до фахівців залежно від клінічних проявів та ускладнень гемофілії.

Бажані

скерувати на генетичне дослідження:

пробандам відповідно до додатку 1 до цього УКПМД:

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;

безсимптомним носіям та жінкам з низьким фенотиповим рівнем FIX:

генотипування для визначення наявності генетичного варіанта у гені *F9*;

дослідження генетичної/епігенетичної основи фенотипу,

пренатальна діагностика під час вагітності.

3) Профілактична терапія при гемофілії В

Положення протоколу

Профілактична терапія при гемофілії розрізняється за часом ініціації та полягає у регулярному введенні терапевтичних лікарських засобів (плазматичних або рекомбінантних КФК), спрямованих на підтримку гемостазу з метою запобігання кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, що призводять до розвитку артропатії та прогресуванню 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 потреби, здійснюється в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

Пацієнтам/законним представникам надається роз'яснювальна інформація щодо потреби 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 СПН/ППН або лікарськими засобами нефакторної замісної терапії асоціюється із зниженням частоти суглобових кровотеч на 90% і більше, середнім показником річної частоти крововиливів у суглоби (далі-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, функціоналу 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 FIX. Будь-який пацієнт, який не відповідає на адекватну замісну терапію FIX, але така відповідь була у минулому, перед підйомом дози повинен пройти тест на інгібітор.

У пацієнтів із гемофілією В та утрудненим венозним доступом, за критеріями, що наведені 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.

Необхідні дії

Обов'язкові

пацієнтам у будь-якому віці, у тому числі для пацієнтів з наявністю інгібіторів призначити профілактичну терапію відповідно до пункту 2, розділу IV та додатку 2 до цього УКПМД, важливо підтримувати сталий рівень FIX в крові вище 3-5 МО/дл;

пацієнтам з тяжким фенотипом гемофілії В (особливо дітям) рекомендується ранній початок профілактичної терапії КФК FIX із СПН/ППН до

початку ураження суглобів та, в ідеалі до 3 років, з метою запобігання спонтанним та проривним кровотечам;

підліткам та дорослим з гемофілією, у яких є ознаки ураження суглобів і які ще не отримували профілактичне лікування, розпочати третинну профілактичну терапію з метою зменшення кількості гемартрозів, спонтанних та проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії;

під час профілактичного лікування концентратом FIX кожні півроку (за потреби – частіше) та при виникненні кожного епізоду кровотечі провести лабораторний контроль інгібіторів. При виникненні кровотеч виконати корекцію режиму терапії відповідно до таблиці 9 та 11, що наведені у пункті 3 розділу IV цього УКПМД;

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

перед призначенням профілактичного лікування КФК FIX, необхідно врахувати клінічні особливості пацієнта, що наведені у таблиці 6 пункту 2 розділу IV цього УКПМД, та визначити:

вихідну активність FIX (не раніше, ніж через 72 години/до 2 тижнів після останнього введення плазматичного або рекомбінантного КФК FIX із СПН/ППН відповідно);

рівень відновлення (рівень FIX через 30 хвилин після введення плазматичного або рекомбінантного концентрату FIX);

період напіввиведення FIX;

титр інгібіторів до FIX;

пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактичного лікування, але мають проривні кровотечі, рекомендується підвищити рівень профілактичного засобу з вимірюванням залишкових рівнів фактора та, за потреби, провести відповідні ортопедичні втручання.

пацієнтам із помірною/тяжкою формою гемофілії В, особливо тим, хто переніс небезпечну для життя кровотечу (наприклад, ВЧК), з метою запобігання повторних кровотеч, провести профілактичне лікування концентратами FIX, особливо важливо протягом перших 3–6 місяців після ВЧК;

при кожному випадку проривної кровотечі під час профілактичного лікування виконати додаткове введення кровоспинних засобів (плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та інші) або лікарських засобів шунтуючої дії та провести лабораторний контроль;

пацієнтам/законним представникам надати інформацію щодо важливості уникнення застосування НПЗЗ, антиагрегантів, антикоагулянтів та в/м ін'єкцій.

Бажані:

пацієнтам з утрудненим венозним доступом, за потреби, провести встановлення ПЦВД;

провести навчання пацієнтів/законних представників щодо самостійного проведення профілактичних заходів: введення лікарських засобів через ПЦВД, проведення внутрішньовенних (далі-в/в) інфузій/ін'єкцій.

після відповідного навчання пацієнтів/законних представників щодо своєчасного та точного ведення графіка введень 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 В

Положення протоколу

Лікування гемофілії В 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 В є замісна терапія, яка здійснюється впродовж життя у режимі профілактичного лікування. Якщо пацієнт не отримував первинного або вторинного профілактичного лікування (відповідно до класифікації профілактики гемофілії В на основі моменту її початку), профілактична терапія повинна бути призначена у будь-якому віці і проводиться тривало, здебільшого пожиттєво.

Обґрунтування

Застосування концентратів FIX, може призводити до утворення інгібіторів – антитіл класу IgG до екзогенного FIX, які нейтралізують дію введених КФК та майже виключно трапляються при тяжких формах гемофілії В, особливо серед осіб з нульовими варіантами мутацій гену, при яких ендогенний FIX не виробляється (великі делеції, зміщення рамки та нонсенс-варіанти).

Поява інгібіторів є найтяжчим ускладненням гемофілії В, 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 уп'ятеро вищими показниками смертності. Іншою небезпекою інгібіторів при гемофілії В є високий ризик анафілаксії та нефротичного синдрому, які можуть бути першими симптомами появи інгібіторів до FIX. Оскільки алергічні реакції й анафілаксія виникають майже у 50% пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, лікування проводиться лише в умовах ЗОЗ, де надається спеціалізована медична допомога пацієнтам з гемофілією із забезпеченням невідкладної допомоги при анафілактичних реакціях.

У раніше нелікованих пацієнтів кумулятивна частотність появи інгібіторів складає 5%; більшість інгібіторів утворюється після перших 20 експозицій (медіана 9-11 експозицій) і, переважно до 2 років. Це обумовлює потребу регулярного скринінгу на інгібітори під час замісної терапії FIX.

Подальша тактика лікування визначається титром інгібіторів. Можливі варіанти терапії включають терапію індукції імунної толерантності (далі-ІІТ) із

застосуванням високих доз КФК для досягнення елімінації інгібіторів або використання нефакторних лікарських засобів, чи засобів із шунтуючим механізмом дії для забезпечення гемостазу альтернативним шляхом. Через низьку поширеність інгібіторів у пацієнтів з гемофілією В, досвід використання терапії ІТ є обмеженим. Принципи терапії ІТ подібні до принципів лікування гемофілії А, але рівень успіху нижчий, особливо у пацієнтів з алергічними реакціями на FIX. В останньому випадку може знадобитися десенсибілізація малими повторними дозами FIX перед спробою ІТ, проте, даних щодо ефективності й безпеки такого підходу недостатньо; іноді такий підхід може погіршити алергічну реакцію або викликати анафілаксію. Тому проводити десенсибілізацію слід з обережністю під пильним наглядом. Не визначена також роль імунодепресантів. Відтак, при спробах проведення терапії ІТ у пацієнтів з гемофілією В й інгібіторами слід дотримуватися високодозових протоколів заміщення фактора, подібних до тих, які рекомендуються при гемофілії А, з ретельним розглядом можливості застосування імуносупресії. Слід зазначити, що при застосуванні високих доз ІТ може збільшуватися ризик нефротичного синдрому, іноді незворотного. Після успішної імунної толеризації у пацієнтів з гемофілією В й інгібіторами (визначається як повернення до стійкого негативного титру інгібіторів) слід розпочати профілактику FIX із ретельним контролем клінічної відповіді.

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 появи клінічних ознак. Суглобовий крововилив (гемартроз) визначається, як епізод, що характеризується поєднанням будь-яких з наступних ознак: появу набряку або гіпертермії шкіри над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості або труднощі з навантаженням на кінцівку 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 індивідуально підібрану замісну терапію, знеболення, специфічне консервативне або хірургічного лікування, постійну фізичну терапію під наглядом фахівців з досвідом лікування гемофілії.

У пацієнтів у яких часто викають крововиливи в м'які тканини (зазвичай у м'яз, прилеглий до суглобу) 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

при виникненні гострої кровотечі негайно введіть концентрат FIX, доза якого розраховується відповідно до пункту 2, розділу IV цього УКПМД та/або застосуйте додатковий гемостатичний засіб відповідно до додатку 4 до цього УКПМД;

якщо симптоми та ознаки кровотечі зберігаються при застосуванні правильно розрахованих доз КФК, слід розглянути наявність інгібіторів або альтернативних діагнозів, таких як септичний артрит або перелом;

у разі виникнення гострої кровотечі при профілактичному лікуванні, у пацієнтів з інгібіторами, здійснити розрахунок необхідної дози гемостатичних засобів або призначити альтернативні методи лікування відповідно до пункту 2, розділу IV та додатку 5 до цього УКПМД;

пацієнтам з гемофілією В, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори, за відсутності алергічної реакції в анамнезі, провести ІТ відповідно до пункту 2, розділу IV та додатку 5 до цього УКПМД, в умовах ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією, що передбачає часте введення концентратів FIX до зникнення інгібіторів;

у разі виникнення алергічних реакцій на введення FIX провести скринінг на нефротичний синдром, що включає: біохімічний аналіз крові з визначенням альбуміну та ліпідів; загальний аналіз сечі та визначення кількості білку у добовій сечі; для оцінки функції нирок провести визначення креатиніну в сироватці крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації та призначити альтернативні методи лікування відповідно до пункту 2, розділу IV та додатку 5 до цього УКПМД під пильним наглядом фахівців;

у разі частих проривних або рецидивуючих кровотеч пацієнта скерувати на консультацію до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією, для визначення подальшої тактики та корекції лікування;

за підозри на гостру масивну кровотечу (у шлунково-кишковий тракт (далі-ШКТ), м'язи або суглоб, центральну нервову систему (далі-ЦНС)), виникнення компартмент-синдрому або псевдопухлини необхідно:

негайно ввести плазматичний або рекомбінантний концентрат FIX зі СПН/ППН у дозі, розрахунок якої визначається локалізацією та інтенсивністю кровотечі;

при в/м крововиливах з ознаками компартмент-синдрому та нейроваскулярними ускладненнями, при неефективності гемостатичної замісної терапії показана фасціотомія протягом 12 годин з моменту встановлення діагнозу, до того, як виникнуть незворотні процеси ураження тканини внаслідок некрозу;

пацієнтам з гемофілією, у яких розвинулися великі псевдопухлини рекомендується їх хірургічне видалення разом з капсулою новоутворення з наступним ретельним моніторингом та довготривалою профілактичною терапією для запобігання повторного крововиливу;

при напруженому гемартрозі з вираженим больовим синдромом та відсутності позитивної динаміки протягом 24 годин після первинного введення КФК (особливо якщо крововилив в кульшовий суглоб) або при підозрі на

приєднання інфекції - провести артроцентез (пункції суглоба, аспірація крові та внутрішньосуглобове введення лікарських засобів); рутинне проведення артроцентезу не рекомендується;

у випадках, коли гострий синовіт переходить у хронічний, супроводжується частими рецидивуючими крововиливами та не контролюється іншими методами лікування - провести синовектомію;

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

забезпечити знеболення, провести інші лікувальні заходи та консультації фахівців залежно від локалізації кровотечі відповідно до Стандарту медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06 квітня 2023 року № 643 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей»»;

провести оцінку відповіді на терапію відповідно до таблиці 10, що наведена у пункті 2 розділу IV цього УКПМД.

провести оцінку стану суглобів після кожної кровотечі відповідно до додатку 6 до цього УКПМД; за потреби забезпечити відповідні консультації фахівців та лікування патології ОРА;

вибір гемостатичних засобів пацієнтам з інгібіторами, у яких виникла гостра кровотеча, провести за алгоритмом, що наведений у додатку 5 до цього УКПМД.

у випадку гострої кровотечі у пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, рекомендована терапія обхідними засобами (перевага надається рекомбінантному активованому фактору VII (далі-rFVIIa), оскільки концентрат активованого протромбінового комплексу (далі-КАПК) містить FIX та може спричинити або посилити алергічну реакцію). Після досягнення та підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3-5 днів, дозування поступово зменшують впродовж 1-3 тижнів. За наявності у пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами алергічної реакції в анамнезі обов'язково проводиться скринінг на нефротичний синдром та призначається rFVIIa з ретельним клінічним моніторингом щодо ризику тромбозу;

пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами, для супроводу оперативного втручання призначити rFVIIa а не КАПК, через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно з обережністю призначати rFVIIa у пацієнтів, які мають чинники 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 пацієнта скерувати на консультації до відповідних фахівців, з обов'язковими рекомендаціями лікаря-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, а також для проведення планових чи ургентних хірургічних втручань з будь-якого іншого приводу.

Пацієнт може бути госпіталізований у випадку розвитку важких 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 показів.

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 FIX 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 розвитком ускладнень, 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 В:

гостра кровотеча, або масивний крововилив, що загрожує життю або втратою кінцівки;

необхідність проведення планових та ургентних операційних втручань, інвазійних 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 лікарю-гематологу/лікарю-гематологу дитячому необхідно визначити активність FIX та титр інгібіторів, забезпечити адекватну гемостатичну підтримку до та після втручання: тривалість замісної терапії до 7 днів при малих хірургічних процедурах та щонайменше 7-10 днів при великих хірургічних операціях;

пацієнтам з гемофілією В, яким проводиться хірургічне втручання, за потреби слід розглянути застосування антифібринолітиків та топічних гемостатичних лікарських засобів, якщо потрібна допоміжна терапія додатково до замісної терапії КФК;

пацієнтам з гемофілією В, яким проводиться велике хірургічне втручання, не рекомендується фармакологічна тромбопрофілактика;

після хірургічного втручання провести оцінку адекватності гемостазу пацієнта відповідно до таблиці 14, що наведена у пункті 2 розділу IV цього УКПМД;

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

б) 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, інвазійні 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 фахівцями з досвідом лікування пацієнтів з гемофілією В.

Обґрунтування

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

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

Лікування карієсу зубів та запалень пародонту підвищують ймовірність кровотечі з ясен, можуть привести до втрати зубів та ускладнення жування. Тому усі пацієнти повинні проходити регулярні профілактичні стоматологічні огляди та санацію 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 інвазійні 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 достатній рівень споживання вітаміну D і кальцію з їжею.

Дітям і дорослим із гемофілією В 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 лікарського засобу, дозування та частоту введення, які повинні коригуватися відповідно до маси тіла пацієнта, схильності до кровотеч та інших чинників.

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 FIX; рівень відновлення FIX; період напіввиведення FIX; титр інгібіторів до FIX, якщо проводиться замісна терапія КФК);

оцінку стану суглобів проводити після кожного гемартрозу та планово 1 раз на рік;

визначення активності FIX в плазмі крові проводити пацієнтам та носіям перед серйозними процедурами, хірургічними втручаннями та у випадку планування вагітності;

для оцінки ризику кровотечі під час пологів та в післяпологовий період проводити визначення активності FIX в плазмі крові та обстеження жінок, які є носіями, у третьому триместрі вагітності;

скеровувати на медичні послуги (стоматологічні, хірургічні, гінекологічні тощо) до відповідних фахівців, які мають досвід у лікуванні пацієнтів з гемофілією. Перед будь-якою стоматологічною операцією чи іншою інвазійною 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, достатній рівень споживання вітаміну D і кальцію з продуктами харчування.

рекомендації щодо проведення пологів у носіїв надає лікар-гематолог з чіткими детальними рекомендаціями відносно терапії супроводу пологів та моніторингу рівня FIX, для забезпечення рівнів FIX >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;

провести профілактику відповідно до Календаря профілактичних щеплень, затвердженого наказом 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», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897; перевагу надати 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. Пацієнтам, які живуть з ВІЛ 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/законних представників щодо розпізнавання симптомів кровотеч та надання невідкладної допомоги в домашніх умовах, надати інформацію щодо захворювання та рекомендації зі способу життя та його модифікації, фізичної активності, за потреби, надати соціально-психологічну підтримку.

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 нестачу FVIII або FIX.

Гемофілію, переважно 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, в/м 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 успадковування та встановити діагноз.

Характерним фенотипом гемофілії В є схильність до кровотеч, тяжкість яких корелює зі ступенем нестачі FIX. У людей з тяжкими формами гемофілії В виникають спонтанні крововиливи, які можуть бути небезпечними та становити загрозу для життя. Крововиливи, розвиток інгібіторів до FIX, 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 FIX	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 в/м крововиливи, здебільшого за відсутності відомих причин, які впливають на гемостаз

Таблиця 2 Локалізація кровотеч при гемофілії та їх приблизна частотність

Кровотечі	Локалізація	Частотність
Серйозні	Суглоби (гемартроз), частіше в одноосьові суглоби: гомілковостопні, колінні, ліктьові; 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 сечостатевих 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.

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) та концентратів FIX перед дослідженням протягом від 72 годин до 2 тижнів, 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,

нестача FXIII, рідкісні порушення фібринолізу) результати скринінгових тестів можуть виявитися нормальними.

Таблиця 3. Інтерпретація результатів скринінгових тестів

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

Примітки:

N у межах норми;

* така ж картина можлива за умов нестача FXI, FXII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену.

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

Пацієнтам з аномальними результатами скринінгових тестів можна провести корекційні або змішувальні тести з використанням ПНП, щоб визначити чим обумовлені порушення – нестача FIX 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 FIX у плазмі або період напіввиведення FIX < 9 годин після застосування концентрату FIX із СПН
Неоптимальна клінічна або лабораторна відповідь на замісну терапію КФК
Перед операцією

Неоптимальна післяопераційна відповідь на замісну терапію КФК
Алергічна реакція на терапію FIX, включаючи анафілаксію або нефротичний синдром

Примітки:

- ¹ експозиція – будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться лікарський засіб, що містить фактор;
- * 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 FIX – це титр $>0,3$ Бетезда одиниць (БО), титри $<5,0$ БО/мл визначаються як слабкореагуючий інгібітор, титри $\geq 5,0$ БО/мл 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 діб 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 підтвердженням 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 ІТ;

Носіями гемофілії В є виключно жінки, що зазначені у таблиці 5, які здебільшого не мають симптомів хвороби, оскільки, незважаючи на наявність аномального гена *F9* в одній X-хромосомі, інша X-хромосома містить нормальний ген, що виробляє FIX на рівні нижньої межі діапазону норми.

Таблиця 5. Особи, які вважаються носіями гемофілії В

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

2. Лікування

1) Профілактична терапія

Пацієнти з повторними кровотечами у молодому віці, які мають суглоби-мішені, потребують набагато вищих залишкових рівнів FIX 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 Функціонал здатності 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 FIX 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 В

Категорія пацієнтів	Рекомендована профілактика	Мета
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії В (тяжка-помірна гемофілія)	Регулярна довготривала профілактика концентратами FIX	Попередження гемартрозів та інших спонтанних та проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя
Пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії В за умов обмеження ресурсів	Профілактика концентратами FIX (низькі дози)	Зменшення гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, краще збереження функції суглобів
Пацієнти з помірно-тяжкою формою гемофілії В, які перенесли небезпечну для життя кровотечу	Профілактика концентратами FIX (ретельний клінічний моніторинг відповіді на терапію, часті лабораторні тести для виявлення інгібіторів)	Попередження рецидивів загрозливих для життя кровотеч, особливо протягом перших 3-6 місяців після ВЧК (найвищий ризик рецидиву)
Діти до 3 років з тяжкою формою гемофілії В	Первинна або вторинна профілактика концентратами FIX із СПН/ППН	Попередження гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, які можуть призвести до ураження суглобів
Пацієнти з гемофілією В з ознаками ураження суглобів	Третинна профілактика концентратами FIX із СПН/ППН	Зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії

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 FIX (бажаних пікових рівнів). Розрахунок дозування КФК за емпіричною формулою:

Разова доза FIX = маса тіла пацієнта (кг) x бажаний рівень FIX (МО/дл).

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

Таблиця 9. Практичні схеми лікування кровотеч при гемофілії В, неускладненій інгібіторами

Тип крововиливу	Низькодозова практика*		Високкодозова практика	
	Піковий рівень FIX, МО/дл	Тривалість лікування, дні	Піковий рівень FIX, 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 ^a	40-60	2-3 ^a
Клубово-поперековий м'яз/глибокі м'язи з НВ-пошкодженням або значною втратою крові				
Початкова	15-30	1-2	60-80	1-2
Підтримувальна	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Внутрішньочерепна				
Початкова	50-80	1-3	60-80	1-7
Підтримувальна	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	-	-
Горло і шия				
Початкова	30-50	1-3	60-80	1-7
Підтримувальна	10-20	4-7	30	8-14
Шлунково-кишковий тракт				
Початкова	30-50	1-3	60-80	7-14
Підтримувальна	10-20	4-7	30	
Ниркова	15-30	3-5	40	3-5
Глибокий розрив	15-30	5-7	40	5-7

Тип крововиливу	Низькодозова практика*		Високкодозова практика	
	Піковий рівень FIX, МО/дл	Тривалість лікування, дні	Піковий рівень FIX, МО/дл	Тривалість лікування, дні
Операція (велика)				
Перед операцією	50-70		60-80	
Після операції	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	20-40	7-14
Операція (незначна)				
Перед операцією	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 FIX, досягнення адекватного гемостазу та добрих наслідків для ОРА
- а може бути довшим, якщо відповідь неадекватна;
- б іноді довше, наприклад, вторинна профілактика під час фізичної терапії;
- в залежно від процедури; кількість введень визначається періодом напіввиведення КФК, який застосовується в конкретному випадку.

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 ніж 1 доза 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 ніж 1 доза 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

Примітка: визначення стосуються лікування лікарськими засобами 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 FIX	Менеджмент проривних кровотеч
Концентрати FIX	—	Збільшити частоту введень та дозу КФК
	+	Стандартні дози rFVIIa, що мають перевагу перед застосування КАПК (через вміст FIX можливе посилення або виникнення алергічних реакцій!)

Примітки: «—» пацієнт без інгібіторів; «+» – пацієнт з інгібіторами.

3) Лікування пацієнтів з інгібіторами до FIX

Замісна терапія КФК

За відсутності алергічних реакцій на КФК FIX в анамнезі пацієнта для слабкореагуючих інгібіторів замісна терапія КФК FIX 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 FIX, необхідної у якості навантажувальної дози для нейтралізації інгібітора:

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

Рівні FIX слід вимірювати через 15-30 хвилин після завершення болюсу.

При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати терапію обхідними (шунтовими) засобами rFVIIa або КАПК.

За наявності алергічної реакції в анамнезі пацієнтів з інгібіторами потрібно обов'язково провести скринінг на нефротичний синдром. Лікарський засіб вибору у таких пацієнтів є rFVIIa.

Гемостатичні обхідні засоби

Лікування обхідними лікарськими засобами, переважно 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. Оскільки КАПК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію (!), перевагу слід надавати rFVIIa.

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

Гемофілія В	Слабкореагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FIX ^а	rFVIIa або КАПК ^б
Моніторинг	Активність FIX Аналіз (FIX:С)	Тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну ^в

Примітки:

- а необхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений;
- б у пацієнтів з інгібіторами до FIX існує високий ризик розвитку алергічної реакції та нефротичного синдрому при використанні лікарських засобів, що містять FIX, наприклад КАПК, і слід попереджати пацієнта про них. У пацієнтів з алергічною реакцією або нефротичним синдромом на лікарські засоби, що містять FIX, слід уникати КАПК, який містить FIX;
- в тест утворення тромбіну не є сучасним тестом для моніторингу і недоступний у більшості лабораторій, але його все частіше використовують для оцінки відповіді.

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

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

Індукція імунної толерантності

Принципи ІТ при гемофілії В подібні до принципів лікування гемофілії А, але рівень успіху є нижчим, через низьку поширеність інгібіторів, особливо у пацієнтів з алергічною реакцією на FIX. Перед спробою ІТ у пацієнтів з алергічною реакцією на FIX може знадобитися десенсибілізація FIX.

У пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, у яких здійснюють спробу ІТ, слід дотримуватися високодозових протоколів заміщення фактора, подібних до тих, які рекомендуються при гемофілії А, з ретельним розглядом можливості застосування імуносупресії. Слід зазначити, що при застосуванні високих доз ІТ може зростати ризик розвитку нефротичного синдрому.

Після успішної ІТ у пацієнтів з гемофілією В з інгібіторами (що визначається як повернення до стійкого негативного титру інгібіторів) слід розпочати профілактику FIX із ретельним контролем клінічної відповіді

Під час ІТ, якщо у пацієнтів спостерігаються часті кровотечі, їх можна зупинити шунтуючими лікарськими засобами.

Оскільки ІТ вимагає частих інфузій, необхідний хороший венозний доступ. У маленьких дітей з малими венами та/або поганим центральним венозним доступом, для проведення ІТ зазвичай ПЦВД. Однак використання ПЦВД пов'язане з такими ускладненнями, як інфекції та/або тромбози.

Після досягнення критеріїв успішної ІТ у пацієнтів з гемофілією В можна розпочати або відновити профілактику з використанням FIX із ретельним контролем клінічної відповіді.

Підготовка до хірургічних втручань або інвазійних 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 частіші введення КФК, ніж зазвичай, через короткий період напіввиведення FIX; можна провести безперервну інфузію з коригуванням дози FIX.

Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами до FIX, які готуються до операції, рекомендується rFVIIa, а не КАПК, оскільки КАПК містить FIX та може спричинити або посилити алергічну реакцію.

Для пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами, які мають алергічну реакцію на FIX, і які готуються до операції, надається перевага rFVIIa перед КАПК, оскільки КАПК містить FIX і може спричинити або посилити алергічну реакцію.

Пацієнтам із гемофілією В та інгібіторами, які готуються до операції або інвазійної процедури, рекомендується ретельний клінічний моніторинг на предмет тромбозів або коагулопатії споживання.

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

Таблиця 13. Визначення об'єму хірургічних втручань (*Santagostino, et al.*)

	Великі хірургічні втручання	Малі хірургічні втручання
Визначення	Інвазійна хірургічна процедура, яка відповідає таким ознакам: проникнення в порожнини тіла подолання мезенхімального бар'єру пошкодження фасцій видалення органів будь-яка зміна нормальної анатомії	Інвазійна оперативна процедура, при якій задіяні тільки шкіра, мукозні мембрани або поверхнева сполучна тканина.
Очікувана тривалість введення FIX, для зупинки кровотеч внаслідок операції	Не менше 7 днів, включно з днем операції	Менше 7 днів, включно з днем операції
Лікування	Болусне введення або тривала інфузія	Болусне введення
Доза	Визначається відповідно до місцевої практики. Протоколи рекомендують цільовий рівень FIX в плазмі 50 МО/дл починаючи з дня втручання до 7 дня після операції	Визначається відповідно до місцевої практики.

Пацієнтам з гемофілією В та інгібіторами, які отримують нефакторну терапію, рекомендовано проводити клінічний моніторинг та розглянути необхідність лабораторного контролю з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми.

Таблиця 14. Визначення адекватності гемостазу для проведення хірургічних процедур

Відмінний	Крововтрата підчас та після операції до 10% від очікуваної* відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FIX, лікарських засобів обхідної дії та потреба переливання компонентів крові як у пацієнтів без гемофілії
Хороший	Крововтрата підчас та після операції 10-25% від очікуваної*, але різниця не є клінічно значущою** відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FIX, лікарських засобів обхідної дії та потреба переливання компонентів крові як у пацієнтів без гемофілії
Задовільний	Крововтрата підчас та після операції на 25-50% вища від очікуваної* і вимагає додаткового лікування: потреба введення додаткових (незапланованих) доз FIX або лікарських засобів обхідної дії та вища потреба переливання компонентів крові (але не більш як удвічі від очікуваної)
Поганий/ відсутній	Крововтрата підчас 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 або об'єм переливання компонентів крові більш, як удвічі вищий, ніж очікуваний

Примітки:

* 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 порівняно із загальною популяцією. Загалом, це зумовлено особливостями перебігу гемофілічної артропатії з наявністю ускладнюючих факторів та ушкодженням декількох суглобів.

Післяопераційний догляд пацієнтів з гемофілією вимагає постійного лабораторного моніторингу рівня нестачі фактору крові з визначенням об'єму замісної терапії (найкращим варіантом є безперервна інфузія) та ретельного контролю болю.

Важливою частиною комплексного лікування є рання післяопераційна мобілізація для отримання оптимального результату функціоналу.

Рання мобілізація повинна починатися якнайскоріше, в ідеалі — у день хірургічної операції. Сеанси терапії потрібно спрямовувати на відновлення функцій суглобу, таких як об'єм рухливості та м'язова сила, а потім поступово підвищувати інтенсивність тренувань на функціонал та витривалість. Щоб запобігти формуванню суглобових спайок дуже важливо застосовувати ранню мобілізацію та ретельно працювати над відновленням рухливості. Протягом цієї фази потрібно проводити повноцінну замісну терапію з метою повноцінного загоєння рани і відновлення тканин з урахуванням ризику повтору крововиливу.

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

Лікування ускладнень з боку ОРА та супутніх захворювань у людей з гемофілією В

Таблиця 15. 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), ФТ для покращення м'язової сили й функціонування, селективні інгібітори ЦОГ-2. За відсутності ефекту радіоізотопна синовектомія + 1 доза КФК на кожну процедуру; імобілізація суглоба ≥ 24 годин, потім поступова реабілітація

Патологія	Критерії	Тактика
		або хімічний синовіортез (рифампіцин/окситетрацикліну хлоргідрат) 1 ін'єкція на тиждень протягом 5-6 тижнів + 1 доза КФК на кожну процедуру, анестетик місцевої дії, пероральні анальгетики. За відсутності ефекту селективна емболізація кровоносних судин 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 за триступеневою схемою ВООЗ, ФТ, лонгети, ортопедичні пристрої, засоби для пересування; послідовне накладання гіпсових шин та апаратів для розтягування для корекції згинальних контрактур під прикриттям FIX. Консультація ортопеда; види втручань: синовектомія та чищення суглоба; артроскопія (вивільнення 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.
Псевдо-пухлина	Специфічне ускладнення гемофілії з потенційною загрозою втрати кінцівки	УЗД, КТ або КТ-ангіографія, МРТ. На ранній стадії до утворення псевдокапсули: замісна терапія FIX 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 у ЗОЗ, що надає спеціалізовану допомогу пацієнтам з гемофілією, далі тривала профілактика

Патологія	Критерії	Тактика
Переломи	Ризик біля суглобових переломів та переломів внаслідок остеопорозу при гемофілічній артропатії	Негайно ввести концентрат FIX або інший гемостатичний засіб, надалі підтримка FIX в крові ≥ 50 МО/дл ≥ 1 тижня залежно від вірогідності крововиливу, локалізації і стабільності перелому; наступні 10-14 днів підтримка FIX 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, ФТ відразу після стабілізації перелому

Таблиця 16. Лікування супутніх захворювань у людей з гемофілією В

Патологія	Особливості	Тактика
Артеріальна гіпертензія	Ризик удвічі вищий, ніж у загальній популяції	Регулярний контроль артеріального тиску, менеджмент як у загальній популяції
Ішемічна хвороба серця	Частотність як у загальній популяції, але показники смертності – нижчі	Скринінг і менеджмент чинників ризику ССЗ як у загальній популяції; індивідуальна оцінка ризику тромбозу і кровотечі, тяжкості ССЗ, консультація кардіолога. При подвійній АТТ підтримка залишкових рівнів FIX ≥ 15 -30 МО/дл, при однокомпонентній АТТ ≥ 1 -5 МО/дл; не призначати АТТ особам із сильнореагуючими інгібіторами. Підтримка FIX на рівні 80-100 МО/дл після черезшкірного коронарного втручання впродовж АТТ, після аортокоронарного шунтування – до загоєння рани.
Фібриляція передсердь		Консультація досвідченого кардіолога. У пацієнтів із тяжкими-помірними формами гемофілії А враховувати базові рівні FIX, ризик інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc

Патологія	Особливості	Тактика
		та прогнозований ризик кровотечі внаслідок АКТ. Ризик інсульту < ризику кровотечі → припинити АКТ. Ризик інсульту > ризику кровотечі → АКТ з підтримкою залишкових рівнів FII $\geq 15-30$ 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; чинники ризику: літній вік; належність до іншої популяції, ніж європеоїди зі світлою шкірою; артеріальна гіпертензія; анамнез ниркових крововиливів, гематурії; застосування 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 FII 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 й тромбозу;

Патологія	Особливості	Тактика
		підтримка активності FIX на рівні, нижчому від діапазону ризику ВТЕ. У випадку гострого епізоду ВТЕ високо інтенсивна АКТ мінімальної тривалості із заміщенням FIX під ретельним клініко-лабораторним контролем.

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 розташований за електронною адресою: <http://www.drlz.com.ua/>.

1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики-сімейні лікарі, медичні сестри.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до табелів оснащення.

2. Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікар-гематолог дитячий, лікар-гематолог, лікар-ортопед-травматолог, лікар-ортопед-травматолог дитячий, лікар-акушер-гінеколог, лікар-генетик; лікар-терапевт, лікар-педіатр, середній медичний персонал, та інші фахівці, які надають медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до табеля оснащення.

Лікарські засоби (послідовність не визначає порядок призначення):

Гемостатичні засоби: фактори згортання крові: фактор коагуляції крові IX; активований рекомбінантний фактор коагуляції VII; десмопресин; комбінація факторів зсідання крові IX, II, VII та X.

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 В, клінічного маршруту пацієнта (далі - КМП).

2) Відсоток пацієнтів з гемофілією В, 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 В, КМП з гемофілією В.

Індикатор ґрунтується на положеннях цього УКПМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження КМП з гемофілією В в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з гемофілією В, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП з гемофілією В, відповідність КМП з гемофілією В цьому УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП з гемофілією В у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В.

Бажаний рівень значення індикатора:

2026 рік – 50%

2027 рік – 90%

2028 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

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

Дані надаються ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В 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 В, розташованих 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 В, розташованих 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 В, розташованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В, розташованих на території

обслуговування, для яких задокументований факт наявності цього УКПМД. Джерелом інформації є КМП з гемофілією В, наданий ЗОЗ, що надають медичну допомогу таким пацієнтам.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях цього УКПМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Згідно з положеннями цього 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.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: інформаційно-аналітичні відділи ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В розташованих на території обслуговування.

Дані надаються ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією В 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 В, розташованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

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 № 112/о та форма № 025/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з гемофілією В, які перебувають під наглядом лікаря-гематолога/лікаря-гематолога дитячого наприкінці звітного періоду, для яких задокументований факт моніторингу стану ураженого суглобу при артропатії – при кожному випадку крововиливу у суглоб. Джерелом інформації є форма № 112/о та форма № 025/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

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

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

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

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

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

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 березня 2010 року № 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.

6. . 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 № 1159/19897.

7. 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.

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

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкції 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.

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 жовтня 2014 року № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань»,

zareestrovaniy v Ministerstvi yustitsii Ukraini 13 listopada 2014 roku za № 1439/26216.

11. Наказ 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».

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

13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 березня 2025 року № 537 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гемофілія А»».

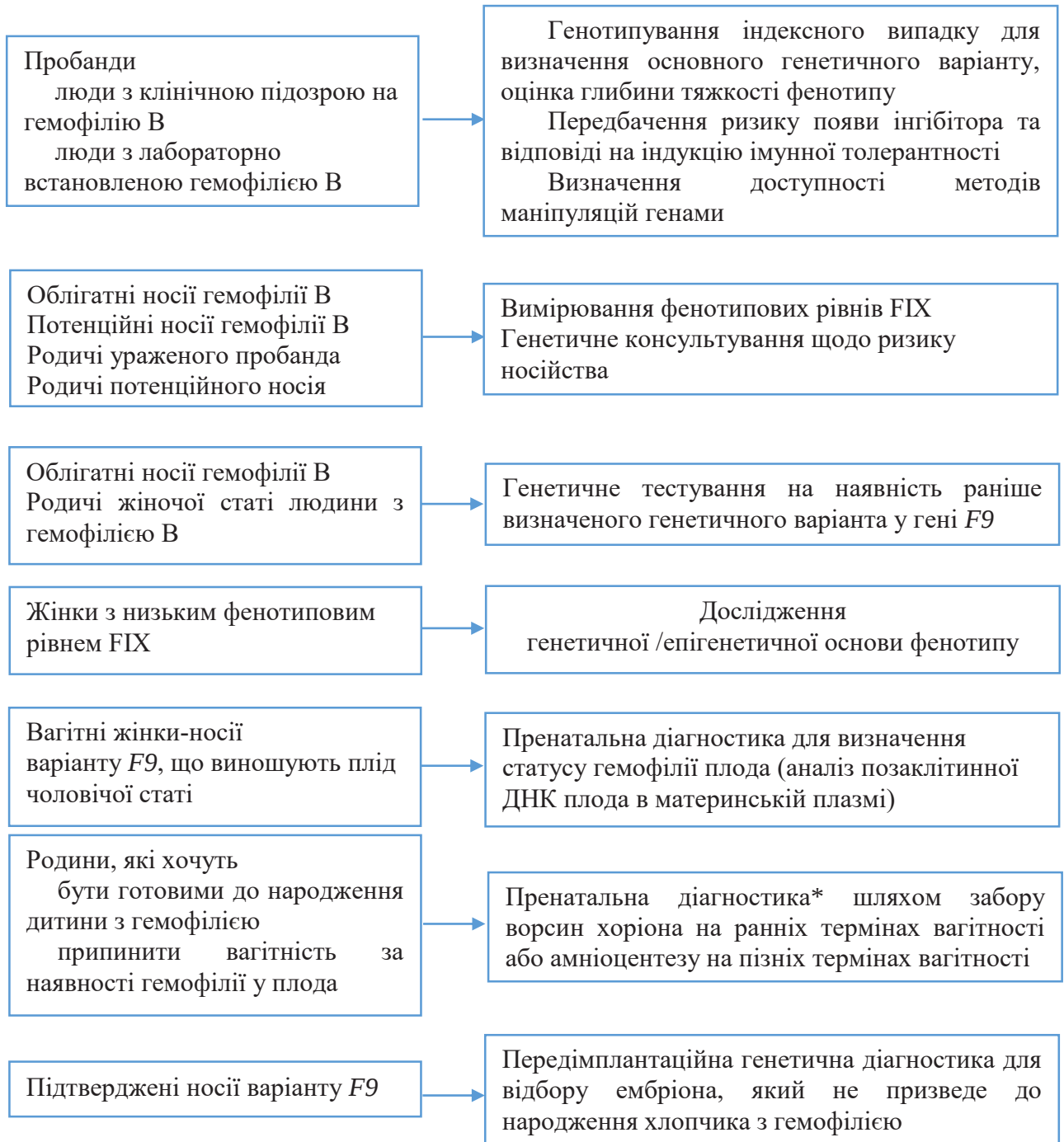
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2025 року № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

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

Валерія СОРУЧАН

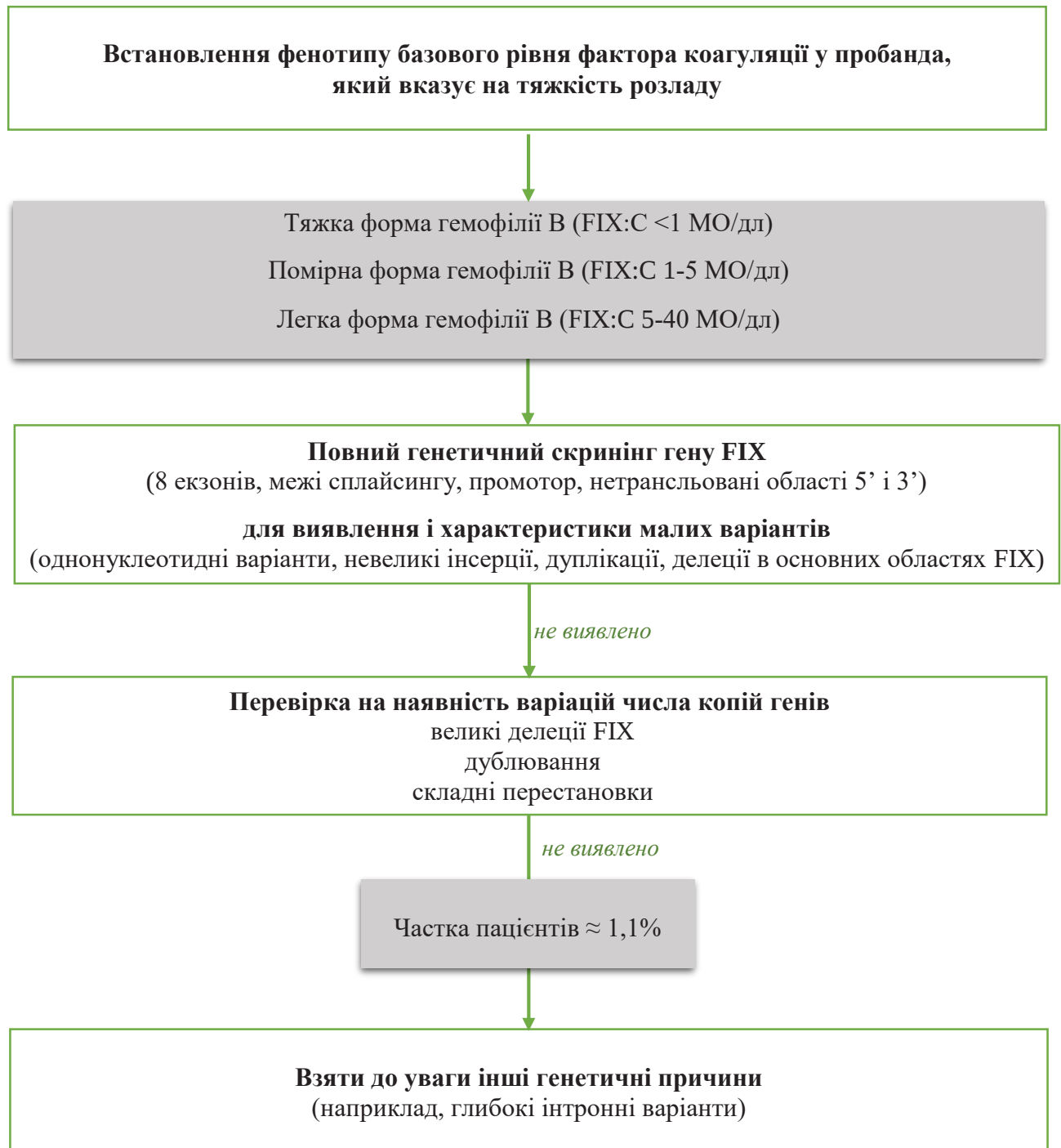
Додаток 1
до Уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Гемофілія В»
(підпункт 1 пункту 2 розділу III)

Діагностичне значення генетичного дослідження при гемофілії В



Примітка: *в таких випадках рекомендовано проводити тест на забруднення зразків плоду материнськими клітинами.

Алгоритм генетичного тестування пробандів чоловічої статі з гемофілією В



Методи визначення варіанту генів, що викликає гемофілію В

Варіанти	Методи*
----------	---------

Повне генетичне дослідження гену

Повний генетичний скринінг гену *F9* (виявлення місенс-, нонсенс-мутацій, мутацій місця сплайсингу, малих і великих делецій, дуплікацій та інсерцій)

ПЛР і секвенування за Сангером** або секвенування наступного покоління.

Якщо ресурси обмежені, перед секвенуванням за Сангером проводять скринінгові тести, а саме гетеродуплексний аналіз і конформаційно-чутливий гель-електрофорез.

Дослідження на велику делецію або дуплікацію

Великі делеції, дуплікації ДНК

Геп-ПЛР або кількісні методи визначення гену або великі варіації числа копій генів (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.

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 FIX, сімейний родовід

Опис аналізу (аналізів), обмеження тесту й рефересні послідовності геному, що використовувалися для аналізу

Результати з виявленими варіантами в гені FIX за номенклатурою HGVS та їх класифікацію за рекомендаціями ACMG*

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:

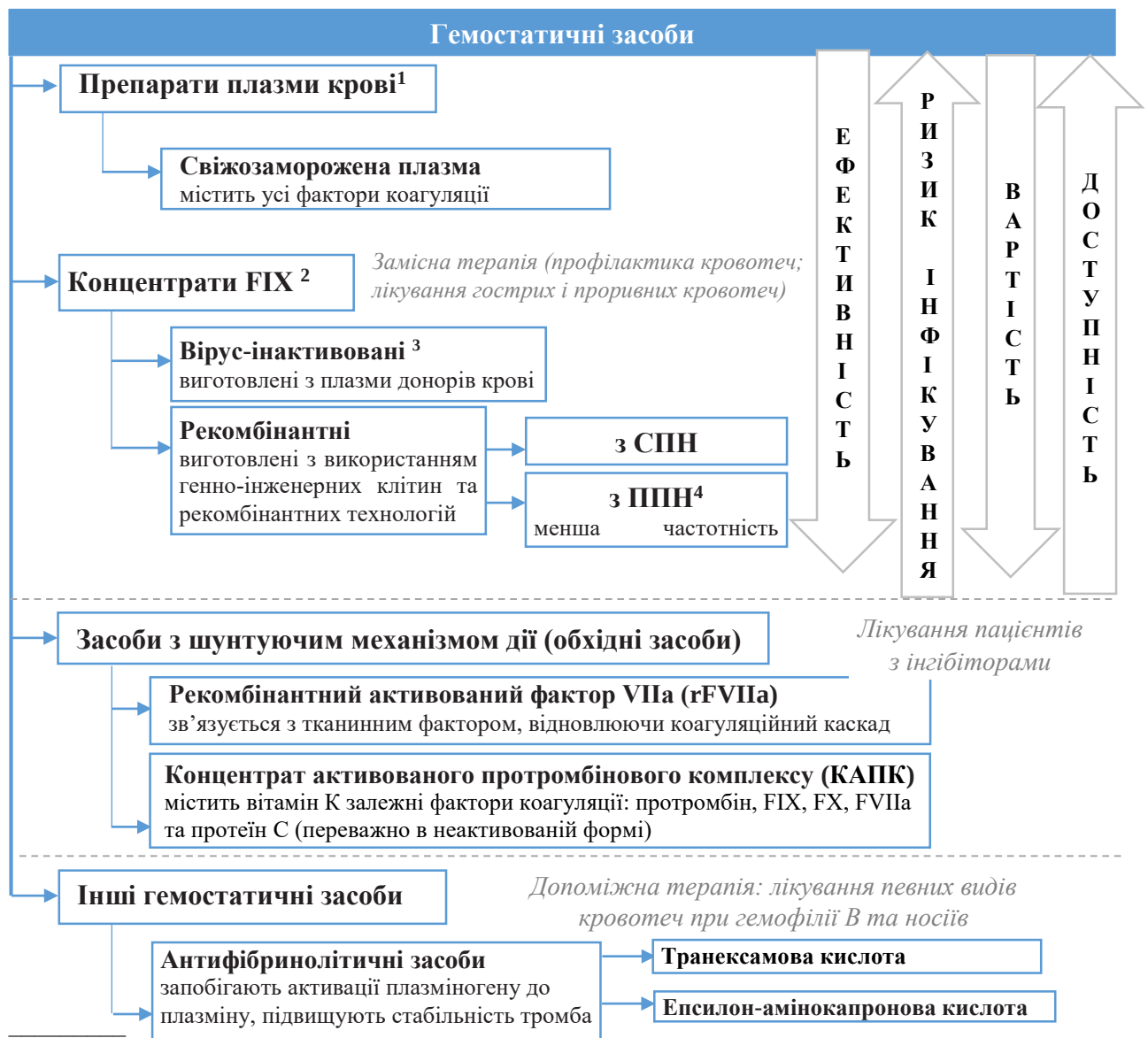
* виявлені варіанти треба класифікувати відповідно до рекомендацій Американської колегії медичної генетики та геноміки (ACMG) та описувати їх за допомогою номенклатури Товариства варіацій геному людини (HGVS) (доступна на сайті: <http://www.HGVS.org/varnomen>).

Інформація щодо варіантів *F9* зібрана у доступних міжнародних базах даних, таких, як розроблені Центрами Контролю та Профілактики Захворювань, зокрема CDC Hemophilia B Mutation Project (CHBMP) (<http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>), а також проєкт Європейської асоціації гемофілії та супутніх станів (EAHAD).

Додаток 2

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

Огляд гемостатичних засобів, які використовуються при гемофілії В



Примітки:

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

Свіжозаморожена плазма

Через застереження щодо якості, ефективності й безпеки не рекомендована Всесвітньою федерацією гемофілії (далі-ВФГ) для лікування пацієнтів з гемофілією, але можуть застосовуватися у випадках, коли це єдиний можливий або доступний варіант лікування. Рекомендована стартова доза 15-20 мл/кг, проте, важко досягти рівнів FIX >25 МО/дл.

Концентрати факторів коагуляції (КФК)

Існує два класи КФК FIX:

Чисті КФК FIX – плазмові або рекомбінантні із стандартним або подовженим періодом напіввиведення. Саме ці лікарські засоби рекомендовано для лікування нестачі FIX у пацієнтів з гемофілією В.

У вигляді концентратів протромбінового комплексу (далі-КПК), що містить фактори II, VII, IX та X, які зараз застосовуються спорадично через вищий ризик тромбоемболії. Завдяки включенню інгібіторів коагуляції (гепарин, антитромбін, білки С, S та Z) сучасні КПК вважаються більш безпечними порівняно з більш ранніми лікарськими засобами. Проте, у випадках інтенсивного лікування (інтраопераційний менеджмент), протромботичні фактори згортання можуть накопичуватися в плазмі і підвищувати ризик тромбоемболічних ускладнень. Якщо для нормалізації рівня FIX використовують КПК у високих дозах, слід розглянути потребу тромбопрофілактики.

Чисті концентрати FIX особливо показані у таких випадках:

інтенсивна експозиція (тривала терапія високими дозами);
хірургічне втручання;
хвороби печінки;
тромбоз в анамнезі або відома схильність до тромбозів;
одночасне застосування лікарських засобів із тромбогенним потенціалом, включаючи антифібринолітичні засоби.

КФК FIX випускається у флаконах (активність від 250 МО до 4000 МО на флакон). За відсутності інгібітора кожна 1 МО/кг плазмового FIX, введена в/в, підвищує рівень FIX у плазмі крові $\approx$ на 1 МО/дл (коефіцієнт відновлення). Період напіввиведення FIX із СПН становить $\approx$ 18-24 годин. КФК FIX вводиться повільно упродовж декількох хвилин. Через 15-30 хв вимірюється піковий рівень FIX у пацієнта для перевірки правильності розрахованої дози й досягнення очікуваного рівня активності FIX. При застосуванні плазмових та рекомбінантних КФК FIX приблизно у 2-4% випадків виникають алергічні реакції, які часто пов'язані з інгібіторами. Призначення КФК вимагає урахування чинників, що наведені у таблиці 1, які впливають на рівень FIX, вибору дози та оптимізації лікування відповідно до таблиці 2 цього додатку.

Таблиця 1. Чинники, які впливають на рівень FIX у ЛЗГ

Показники	Вплив на рівні факторів
Найважливіші	
частотність введення ¹	Подвоєння частоти введень (без змін дози на інфузію) забезпечує додаткове прикриття тривалістю в середньому 5 періодів напіввиведення

Показники	Вплив на рівні факторів
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:

- часті малі дози КФК здебільшого набагато ефективні, ніж рідкісні великі дози. Щоденна профілактика КФК із СПН дозволяла б підтримувати високі рівні FIX відносно невеликими дозами КФК, проте дотримуватися такого режиму було б дуже важко;
- чинники, які зумовлюють індивідуальні відмінності у фармакокінетичній метаболізації FIX, докладно не вивчені.

Таблиця 2. Переваги й недоліки неоптимізованих схем та різних підходів до оптимізації

Схеми профілактики «Один розмір на всіх»		
Режим	Переваги	Недоліки
Високі дози: 40-60 МО/кг двічі на тиждень (>4000 МО/кг на рік)	Забезпечує постійні рівні FIX >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 ПЦВД ¹ /АВФ; висока вартість
Середні дози: 20-40 МО/кг двічі на тиждень (2000-4000 МО/кг на рік)	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
Низькі дози: 10-15 МО/кг двічі на тиждень (1000-1500 МО/кг на рік)	Найнижча вартість; знижує частоту кровотеч 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):	Визнає неоднорідність ЛЗГ за багатьма аспектами виникнення кровотеч і наслідків для ОРА;	Потреба виникнення кровотечі для встановлення фенотипу й констатування потреби змін профілактики (пацієнти

після вибору початкового режиму ретельне спостереження за пацієнтом щодо кровотеч з подальшою зміною дози і частоти введень за потребою	призводить до відповідності обсягу профілактики із 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	піддаються ризику 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 ФК моніторинг рівня FIX у пацієнта з наступним коригуванням дози/частоти введень до досягнення заздалегідь визначеного залишкового рівня FIX. Можлива оцінка за допомогою популяційних ФК-моделей (WAPPS-Немо ² з байєсівським аналізом)	Визнає, що ФК FIX 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 мінімального ФК моніторингу рівня FIX та досвіду інтерпретації результатів ФК; не враховує інших факторів, що впливають на потребу в FIX; у деяких пацієнтів можлива як надмірна, так і недостатня профілактика (наприклад, дуже активні ЛЗГ вимагатимуть більш високих мінімальних рівнів FIX)

Примітки:

- ^{1.} встановлення ПЦВД асоціюється з витратами, дискомфортом та високим ризиком ускладнень (інфекції, тромбоз та відмови механічного пристрою), які можуть вимагати госпіталізації;
- ^{2.} доступно на сайті: <http://www.wapps-hemo.org>

Концентрати FIX з подовженим періодом напіввиведення (ППН)

Період напіввиведення у лікарських засобах, що містять FIX з ППН у 3-5 разів довший, ніж у лікарських засобах FIX із СПН. Це означає можливість одного введення на 7-14 днів з досягненням рівня FIX у негемофілічному діапазоні >40 МО/дл впродовж значної частки часу або у діапазоні 5-40 МО/дл безпосередньо перед наступною інфузією. Тому при переході від замісної терапії лікарськими засобами із СПН на лікарські засоби з ППН частоту введень зазвичай знижують з двох разів на тиждень до одного разу на 7-10 днів. За умов щотижневого введення зазвичай можна досягати залишкових рівнів FIX 20-30%, переваги КФК з ППН підсумовано у таблиці 3.

Таблиця 3. Переваги концентратів FIX з ППН

Менша частотність інфузій	Вищі залишкові рівні FIX
Менша кількість відвідувань лікарні або візитів медсестри додому (більш ранній початок профілактики)	Більша ефективність (вищий рівень попередження кровотеч з аналогічним графіком ін'єкцій)
Менша потреба у ПЦВД (певна економія коштів та зменшення ускладнень)	Потенційно більший рівень залучення до спортивних видів активності, можливість займатися видами спорту, які традиційно не рекомендувалися
Менш обтяжливі графіки інфузій менше ранкових введень менше введень у робочі/навчальні дні	
Забезпечення профілактики більшої кількості пацієнтів	

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 В 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 інвазійних процедурах у пацієнтів з вродженою гемофілією з рівнем інгібіторів до FIX >5 БО, пацієнтів з інгібітором з вираженою реакцією на введення FIX-вмісні КФК в анамнезі.

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 В та інгібіторами до IX за відсутності алергічних реакцій на FIX-вмісні КФК.

Інші гемостатичні засоби

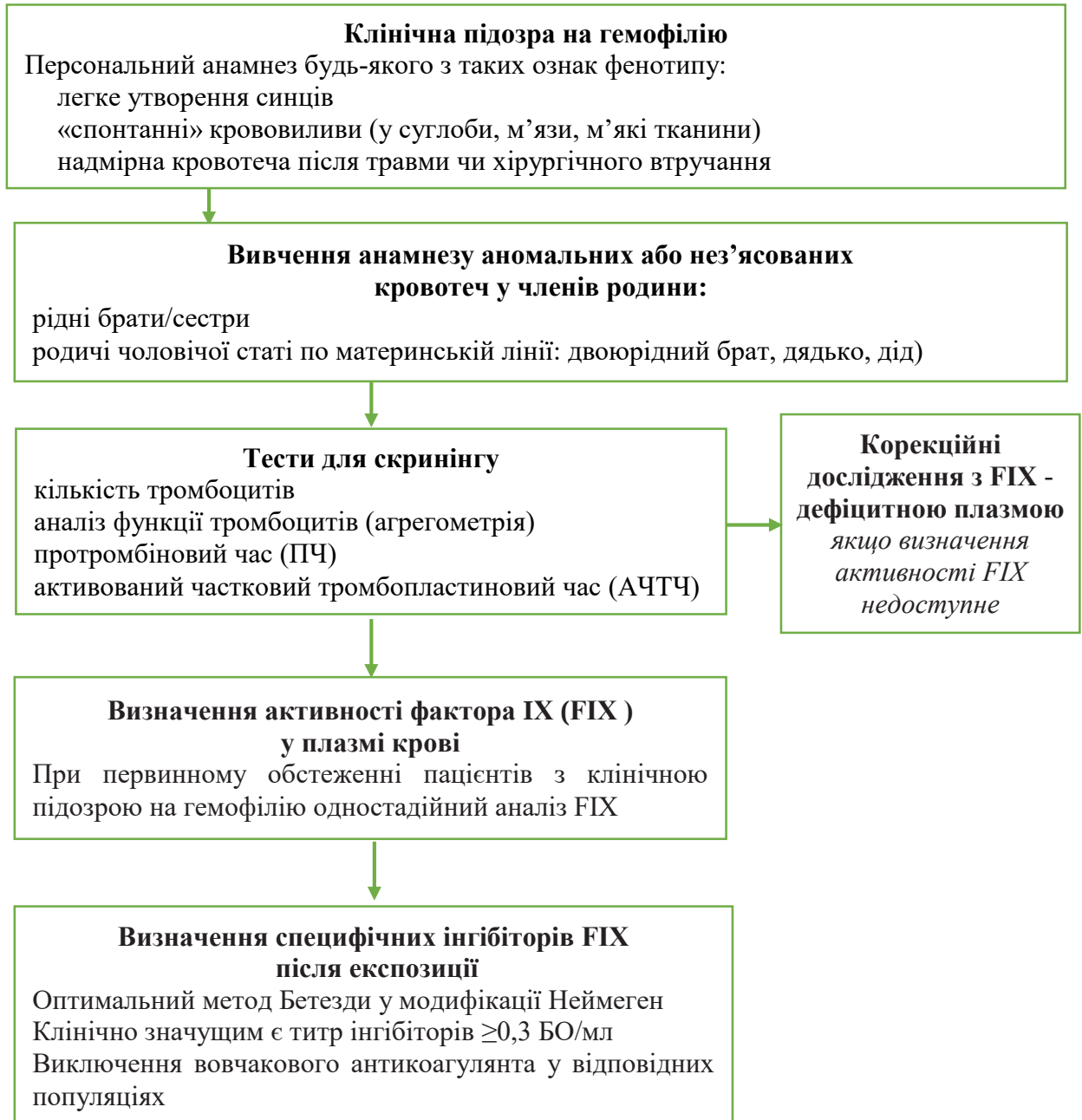
Антифібринолітичні засоби можна використовувати як допоміжне лікування або монотерапію, особливо для контролю кровотеч із шкіри та слизових оболонок (епістаксис, ротові та шлунково-кишкові кровотечі, менорагії, кровотечі при прорізуванні/випаданні молочних зубів) та при стоматологічних процедурах. Можливе 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 порівняно з транексамовою кислотою. У дорослих АКК зазвичай застосовують перорально. Після припинення лікування симптоми зникають.

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

Алгоритм діагностики гемофілії В



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

Діагностика та особливості лікування кровотеч різної локалізації у ЛЗГ

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
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 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 стегового нерва: парестезія в медіальних	Негайне в/в введення КФК¹; дотримання принципів PRICE²; відповідне знеболення³. Негайна госпіталізація для запобігання погіршення/втрати функції при таких крововиливах: у клубово-поперековий м'яз (ризик паралічу стегового нерва); у задні відділи гомілки (ризик ураження заднього великогомілкового та глибокого малогомілкового нервів); у згиначі передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана). Суворий ліжковий режим. УЗД/КТ/МРТ ОРА. Повторні введення КФК за потреби. Моніторинг болю та ознак нейроваскулярні пошкодження/ компартмент-синдрому; за їх виявлення – фасціотомія у період до 12 годин після діагностики. Після зменшення болю реабілітація³

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
		ділянках стегна, втрата сухожилкового рефлексу надколінника, слабкість чотириголового м'яза	
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 ефекту негайна госпіталізація. Визначити рівень FIX, посилити замісну терапію КФК, провести аналіз на інгібітори, розглянути альтернативний діагноз (перелом, септичний артрит). Артроцентез лише за підозри на інфекцію або при напруженому болючому гемартрозі >24 годин 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 . Негайна госпіталізація. Підтримка захисного рівня FIX 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 – позитивно
Очні	Травма або інфекція	Біль, видимий крововилив, порушення зору	Негайне введення КФК ¹ . Негайне офтальмологічне обстеження (повторювати щодня 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.

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
	сильний кашель	(задишка, порушення дихання, асфіксія)	Підтримка захисного рівня F1X до зупинки кровотечі. У випадках місцевої інфекції антибактеріальні засоби, антифібринолітики.
Шлунково-кишкова	Хвороби ШКТ; тяжкі хвороби печінки; спонтанно	Гематемезис (блювання кров'ю), гематокезія (ректальне відходження свіжої крові) або мелена; при хворобах печінки можлива печінкова енцефалопатія	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація. Визначення причини кровотечі ендоскопія, рентгенологічна візуалізація для визначення причини кровотечі, специфічне лікування. Регулярний контроль HGB, корекція анемії; при хворобі печінки контроль аміаку в крові, профілактика енцефалопатії (лактоулоза, амінокислоти). Підтримка захисного рівня F1X 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. Підтримка захисного рівня F1X до визначення етіології та до зупинки кровотечі. Визначення етіології: детальний анамнез, оцінка болю, огляд хірурга, УЗД/КТ живота, заочеревинного простору. Специфічне лікування причини
Ниркові	Травми; місцева патологія (рак сечового міхура в осіб старшого віку); спонтанно	Біль у животі, набряки, сильний біль у боці та спині, гематурія	Госпіталізація. Помірна безболісна гематурія без дисфункції нирок або серця: строгий ліжковий режим, гідратація (3 л/м ² площі поверхні тіла на добу), за потреби КФК. Біль або рясна/тривала/ рецидивуюча гематурія: негайне повторне введення КФК до зупинки кровотечі; уникати антифібринолітиків; УЗД (прохідність сечових шляхів,

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
			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/щелепнолицьового хірурга для визначення причини й тяжкості кровотечі. При персистуючій кровотечі: КФК + місцеві засоби ⁵ ; 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. Місцеве застосування серветки змоченої антифібринолітиком. Тампонада носа протипоказана через ризик кровотечі при видаленні тампону. Лікування причини (протинабрякові, антигістамінні, антибактеріальні засоби, зволоження повітря тощо). При персистуючій кровотечі контроль життєвих показників та HGB до зупинки кровотечі. При рецидивах консультація оториноларинголога
Розриви та садна	Порізи, подряпини, травми	Зовнішня кровотеча внаслідок пошкодження шкіри	Введення КФК ¹ , консультація хірурга, зашивання рани

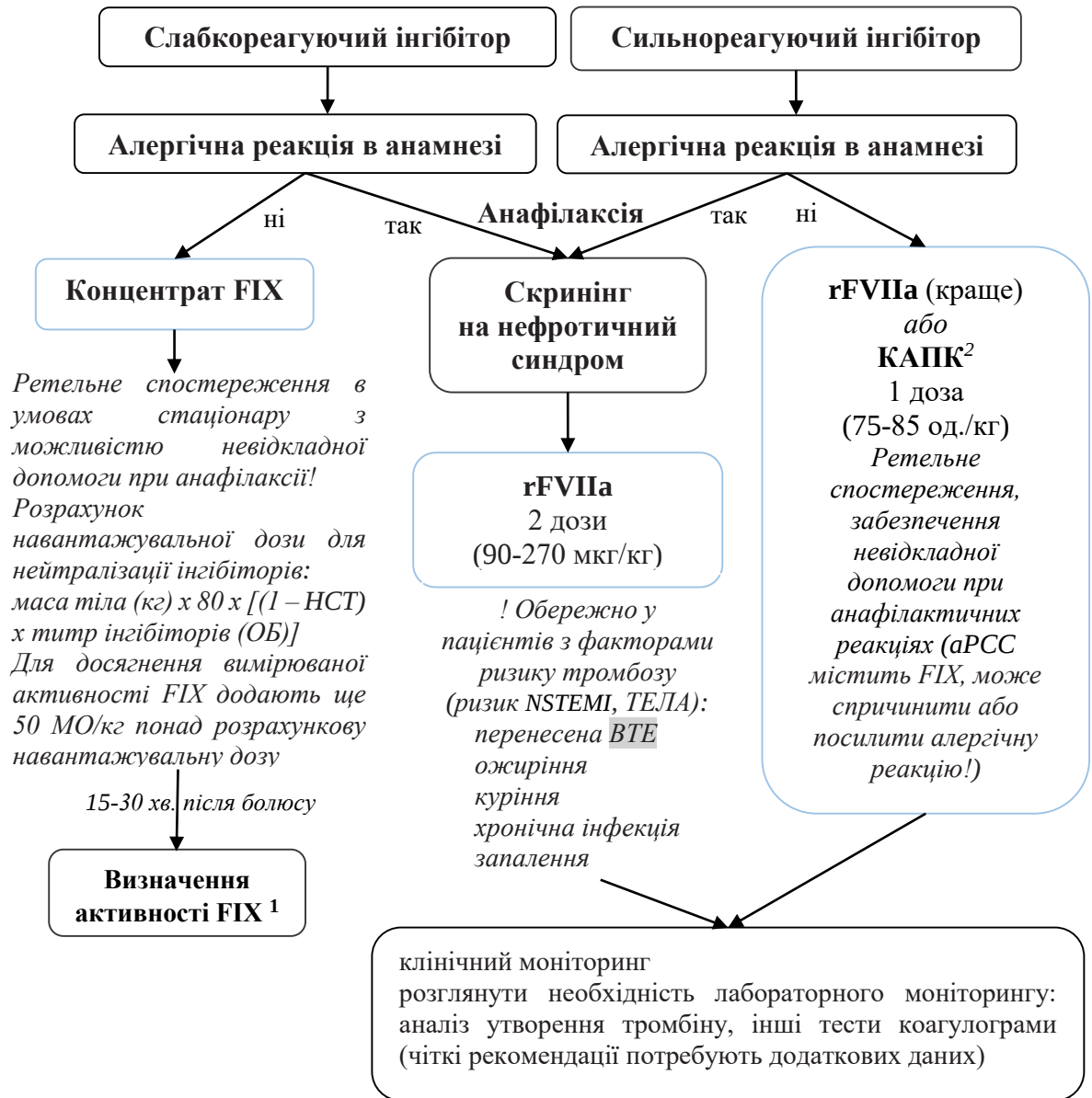
Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
Тяжкі менструальні кровотечі	Рівень FIX <40 МО/дл	Менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді	Гормональна терапія (естроген/прогестерон/прогестин перорально, підшкірно або трансдермально; внутрішньоматкова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

Примітки:

- остатня дози та тривалість для зупинки кровотечі вказаної локалізації;
- принципи 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 [Compresssion], підняте положення кінцівки [Elevation]);
- менеджмент болю відповідно до триступеневої схеми ВООЗ (див. малюнок 1 нижче);
- реабілітація проводиться до максимального / повного відновлення функції під наглядом фахівця з досвідом лікування гемофілії під адекватним профілактичним прикриттям FIX;
- накладання швів, місцево адреналін, оксигелюлоза, тромбін, фібриновий герметик, антифібринолітики у вигляді пасти або рідини.

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

**Алгоритм лікування гострої кровотечі
у пацієнтів з гемофілією В та інгібіторами**



Примітки:

- ^{1.} для вимірювання активності FIX рекомендовано одностадійний або хромогенний аналіз, калібрований за стандартом плазми, який можливо порівняти з міжнародним стандартом Всесвітньої організації охорони здоров'я;
- ^{2.} методи моніторингу - тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну.

Додаток 6

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

Оцінка стану суглобів при гемофілії за шкалою HJHS

Ідентифікаційний № пацієнта

№ обстеження

ПІБ фізичного терапевта

Дата

Час

Оцінка функціоналу стану суглобів гемофілії HJHS 2.1 зведена таблиця балів

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

Сума загальних балів

+

Загальна оцінка ходи

Загальний бал HJHS

=

Набряк

0= відсутній

1=незначний

2=помірний

3=сильний

Тривалість

0=набряк відсутній

або <6 місяців

1=>6 місяців

Атрофія

м'язів

0= відсутня

1= незначна

2= сильна

Крепітація під час руху

0=відсутня

1=легка

2=тяжка

Неможливість згинання

Контралатеральне:

0=<5°

1=5-10°

2=11-20°

3=>20°

Неможливість розгинання від

перерозтягнення

Контралатеральне:

0=<5°

1= 5-10°

2= 11-20°

3= >20°

Нормативні таблиці

0=у межах діапазону

1=1-4°

2=5-10°

3=>10°

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 сходів, 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

Сила (за шкалою Деніелса 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)

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	

Примітка:

- ^{1.} лікоть, передня частина дистального відділу епіфізу плечової кістки, коліно, суглобова поверхня головки стегнової кістки; гомілковостопний суглоб, передня частина головки таранної кістки.

Шкала Петтерсона (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 кістки	Немає	0
	1 кістка	1
	> 1 кістки	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

Примітка:

можливий загальний бал:

0-13 балів для кожного суглоба;

для усіх суглобів $6 \times 13 = 78$

**Шкала IPSS 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)	
		Принаймні одна	(1)	
	Субхондральні кісти	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	

Додаток 7

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

Пам'ятка для пацієнтів/законних представників з гемофілією В та носія

Гемофілія В – рідкісна спадкова хвороба зумовлена нестачою ІХ фактора згортання крові (фактор ІХ), що порушує 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 В зумовлена мутацією гена фактора ІХ, який міститься у жіночій статевій хромосомі (Х-хромосомі). Це означає, що переважно хворіють чоловіки. Усі доньки чоловіка з гемофілією В здебільшого не мають симптомів, але є носіями та передають патологічний ген дітям. Якщо батько здоровий, а мати носій, то ймовірність у хлопчика бути особою, що хворіє на гемофілію В складає 50%; у дівчинки шанс бути носієм також складає 50%. Ймовірність хвороби у дівчинки складає 25% лише за умови, що батько хворіє на гемофілію В, 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, частотність їх виникнення та вік початку проявів гемофілії залежать від ступеня нестачі фактора ІХ, тобто рівня його активності в крові. При важких формах гемофілії В (активність фактора ІХ 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 ІХ 1-5 МО/дл) виникають тривалі кровотечі при травмах, порізах або хірургічних втручаннях, зрідка без причини. При легких формах (активність фактора ІХ 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 й нерви, що без належного лікування загрожує втратою кінцівки. Особливо небезпечними та загрозливими для життя є кровотечі в ділянках голови і шиї, грудної та черевної порожнини.

На сьогодні не існує ані можливості вилікування, ані специфічної профілактики гемофілії В, 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 IX, що суттєво зменшує ймовірність кровотеч. Профілактична терапія знижує ризик небезпечних кровотеч, запобігає пошкодженню опорно-рухового апарату, зменшує хронічний біль, функціонал обмеження, інвалідність, знижує потребу ортопедичної хірургії, невідкладної допомоги, госпіталізації, надає 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 IX. 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 IX, застосовуються лікарські засоби, які містять інші фактори згортання крові, щоб спинити кровотечу.

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 В та носії повинні бути зареєстровані у центрі лікування гемофілії, перебувати на спостереженні усе життя та ретельно виконувати призначення лікаря.

Практичні рекомендації для пацієнтів/законних представників дітей з гемофілією В та носіїв

Після встановлення діагнозу гемофілії В Ви повинні стати на облік у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією, 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 інгібіторів, 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 лікарський засіб, доза, будь-які небажані явища або незвичні симптоми чи відчуття після введення. 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 ІХ залежно від тяжкості та локалізації кровотечі, іноді додаткові кровоспинні засоби.

Після навчання у центрі лікування гемофілії ви зможете самостійно вводити профілактичні лікарські засоби 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 епсилон-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 ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією або за погодженням з Вашим лікарем-гематологом.

Не застосовуйте ліків, які збільшують ризик кровотечі, наприклад, аспірин (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянти, нестероїдні протизапальні засоби (крім інгібіторів ЦОГ-2). Якщо такий лікарський засіб вам призначив фахівець, порадьтеся зі своїм лікарем-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 ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією у лікаря фізичної та реабілітаційної медицини.

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 шляху введення узгодьте з лікарем-гематологом. Особливо важливі щеплення від гепатиту В, оскільки це інфекція, що передається через кров. Ризик таких інфекцій вищий при постійному застосування лікарських засобів, виготовлених з плазми крові.

Якщо у вас встановлено статус носія гемофілії В, то ви не матимете симптомів впродовж життя, якщо активність фактора IX 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 IX <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 IX у крові у третьому триместрі вагітності, щоб оцінити ризик кровотечі під час та після пологів. Заради вашої безпеки та безпеки дитини пологи краще проводити у лікарні, де є фахівць, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією. 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 IX.

Додаток 8
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної та
спеціалізованої медичної допомоги
«Гемофілія В».
(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

Примітка: 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 місяців	12-35 місяців	<12 місяців

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