ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 52600.1— 2008

Протокол ведения больных

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Издание официальное

БЗ 5—2008/95

Москва
Стандартинформ
2009

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН Межрегиональной общественной организацией содействия стандартизации и повышению качества медицинской помощи

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 декабря 2008 г. № 358-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2009

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Общие положения . . . 1
3.1 Классификация болезни Виллебранда . . . 2
3.2 Клиническая картина . . . 3
3.3 Диагностика . . . 4
3.4 Организация медицинской помощи . . . 4
4 Характеристика требований . . . 6
4.1 Модель пациента . . . 6
4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента . . . 6
4.1.2 Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической . . . 6
4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи . . . 7
4.2 Модель пациента . . . 9
4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента . . . 9
4.2.2 Требования к профилактике амбулаторно-поликлинической . . . 9
4.2.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи . . . 9
4.2.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической . . . 10
4.2.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов . . . 10
4.2.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации . . . 10
4.2.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам . . . 11
4.2.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям . . . 11
4.2.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи 11
4.2.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола . . . 11
4.2.11 Возможные исходы и их характеристика . . . 11
4.2.12 Стоимостные характеристики протокола . . . 11
4.3 Модель пациента . . . 11
4.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента . . . 11
4.3.2 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому . . . 11
4.3.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи 13
4.3.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической . . . 14
4.3.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов в амбулаторно-поликлинических условиях . . . 14
4.3.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации . . . 15
4.3.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам . . . 16
4.3.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям . . . 16
4.3.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи . . . 16
4.3.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола . . . 16
4.3.11 Возможные исходы и их характеристика . . . 16
4.3.12 Стоимостные характеристики протокола . . . 16
4.4 Модель пациента . . . 16
4.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента . . . 16
4.4.2 Требования к лечению стационарному . . . 16
4.4.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи 18
4.4.4 Требования к лекарственной помощи стационарной . . . 19
4.4.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов . . . 19
4.4.6 Требования к назначению консервированной крови человека и ее компонентов в условиях стационара . . . 20
4.4.7 Характеристики алгоритмов и особенностей применения консервированной крови человека и ее компонентов . . . 20
4.4.8 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации . . . 20

4.4.9 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам . . . 20
4.4.10 Требования к диетическим назначениям и ограничениям . . . 20
4.4.11 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи . . . 20
4.4.12 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола . . . 21
4.4.13 Возможные исходы и их характеристика . . . 21
4.4.14 Стоимостные характеристики протокола . . . 21
4.5 Модель пациента . . . 21
4.5.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента . . . 21
4.5.2 Требования к лечению стационарному . . . 21
4.5.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи 23
4.5.4 Требования к лекарственной помощи стационарной . . . 24
4.5.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов . . . 24
4.5.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации . . . 25
4.5.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам . . . 25
4.5.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям . . . 25
4.5.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и его законного представителя . . . 25
4.5.10 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола . . . 25
4.5.11 Возможные исходы и их характеристика . . . 25
4.5.12 Стоимостные характеристики протокола . . . 26
5 Графическое, схематическое и табличное представление протокола . . . 26
6 Мониторирование протокола . . . 26
6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола . . . 26
6.2 Принципы рандомизации . . . 27
6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений . . . 27
6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол . . . 27
6.5 Порядок исключения пациента из мониторинга . . . 27
6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола . . . 27
6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества . . . 27
6.8 Сравнение результатов . . . 27
6.9 Порядок формирования отчета . . . 27
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий . . . 28
Приложение Б (справочное) Типы болезни Виллебранда . . . 29
Приложение В (справочное) Памятка больному болезнью Виллебранда . . . 30
Приложение Г (справочное) Памятка для законного представителя ребенка, больного болезнью Виллебранда . . . 31
Приложение Д (справочное) Форма карты пациента . . . 32
Приложение Е (справочное) Опросник EQ-5D (European Quality of Life Instrument) . . . 35
Приложение Ж (справочное) Информированное согласие больного на проведение профилактического лечения . . . 37
Приложение И (справочное) Добровольное информированное согласие законного представителя ребенка, больного болезнью Виллебранда, на проведение профилактического лечения 38
Приложение К (справочное) Добровольное информированное согласие больного на проведение домашнего лечения . . . 39
Приложение Л (справочное) Протокол внутривенного введения факторов свертывания крови (пример) . . . 40
Приложение М (справочное) Паспорт пациента с болезнью Виллебранда . . . 41
Библиография . . . 42

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Протокол ведения больных

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Protocol for patient's management. Von Willebrand's disease

Дата введения — 2009—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает виды, объем и показатели качества медицинской помощи гражданам при болезни Виллебранда.

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

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:
ГОСТ Р 52600.0—2006 Протоколы ведения больных. Общие положения

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Болезнь Виллебранда» разработан для решения следующих задач:

- определения спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых пациентам с болезнью Виллебранда;
- установления единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда;
- определения алгоритмов диагностики и лечения болезни Виллебранда;
- унификации расчетов стоимости медицинской помощи, разработки базовых программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги и оптимизации системы взаиморасчетов между территориями за оказанную пациентам с болезнью Виллебранда медицинскую помощь;
- формирования лицензионных требований и условий осуществления медицинской деятельности;
- определения формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения болезни Виллебранда;

Издание официальное

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий и данных в соответствии с ГОСТ Р 52600.0 (приложение А).

3.1 Классификация болезни Виллебранда

Болезнь Виллебранда представляет собой наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся количественным или качественным нарушением синтеза фактора Виллебранда.

Код Болезни Виллебранда по Международной классификации болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) [1] — *D*68.0.

Распространенность болезни Виллебранда составляет 1 % — 2 % в популяции. Болезнь Виллебранда наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному признаку, в зависимости от типа заболевания.

Ген фактора Виллебранда расположен на коротком плече 12-хромосомы, содержит 52 экзона. Информационная РНК кодирует полипептидную цепь из 2 813 аминокислотных остатков, которая представляет собой белок — предшественник фактора Виллебранда, подвергающийся в эндоплазматическом ретикулюме первоначальной гликолизации и димеризации.

После отщепления сигнального пептида из 22 аминокислотных остатков образуется про-фактор Виллебранда. Последующие процессы мультимеризации способствуют образованию зрелой молекулы фактора Виллебранда.

Синтез фактора Виллебранда происходит в эндотелии сосудов и в мегакариоцитах. В тромбоцитах фактор Виллебранда хранится в α-гранулах. Из эндотелия происходит 75 % — 85 % циркулирующего фактора Виллебранда, из мегакариоцитов — 15 % — 25 %.

В участках повреждения сосудистой стенки фактор Виллебранда выполняет роль соединения между субэндотелиальными структурами и рецептором гликопротеином I*b* на мембране тромбоцитов. Рецептор на мембране тромбоцитов гликопротеин II*b*/III*a* имеет место для связывания с фактором Виллебранда. Фактор Виллебранда обеспечивает стабильность фактора VIII.

Выделяют три основных типа болезни Виллебранда.

1-й тип обусловлен частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда. При этом мультимерная структура его сохранена. Имеется снижение прокоагулянтной активности фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, ристоцетинкофакторной активности, антигена фактора Виллебранда. Частота данной формы составляет от 75 % до 80 % всех случаев болезни Виллебранда. Наследование аутосомно-доминантное.

2-й тип обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров и подразделяется на подтипы: 2*A*, 2*B*, 2*M*, 2*N*.

Фенотип подтипа 2*A* является результатом нарушения двух различных механизмов: дефекта синтеза высокомолекулярных мультимеров и повышения протеолиза фактора Виллебранда. При подтипе 2*B* отмечается повышенное сродство фактора Виллебранда к рецептору на мембране тромбоцитов гликопротеину I*b*.

Подтип 2*M* характеризуется нарушением связи фактора Виллебранда с рецептором гликопротеином I*b* на мембране тромбоцитов.

Подтип 2*N* характеризуется нормальным уровнем фактора Виллебранда и низкой прокоагулянтной активностью, что обусловлено нарушением связи фактора VIII и фактора Виллебранда.

Наследование болезни Виллебранда 2-го типа аутосомно-доминантное, за исключением подтипа 2*N*, где оно рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет от 5 % до 15 % всех случаев болезни Виллебранда.

3-й тип — наиболее тяжелая форма с полным дефицитом фактора Виллебранда. Эта форма характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке. Уровень фактора VIII ниже 10 %. Наследование — аутосомно-рецессивное. Заболевание проявляется у гомозигот с одинаковыми дефектными аллелями или двойных гетерозигот с двумя различными дефектными аллелями. У пациентов с 3-м типом имеется вероятность появления аллоантител к фактору Виллебранда. Частота встречаемости заболевания 3-го типа болезни Виллебранда менее 5 %.

Кроме того, существует тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, который обусловлен мутацией в гене тромбоцитарного рецептора гликопротеина I*b*, вследствие которой повышается чувствительность данного рецептора к высокомолекулярным мультимерам фактора Виллебранда. Фенотип аналогичен подтипу 2*B*.

Приобретенный синдром Виллебранда определяется у пациентов с аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями, обусловлен появлением ингибитора против фактора Виллебранда, а также качественными аномалиями фактора VIII в связи с адсорбцией высокомолекулярных мультимеров патологическими белками.

Активность фактора VIII варьирует в общей популяции от 50 % до 200 %. Тяжесть клинического течения заболевания характеризуется частотой геморрагических проявлений и интенсивностью кровотечений.

Появление ингибитора к фактору Виллебранда — одно из редких осложнений заместительной терапии у больных тяжелой формой болезни Виллебранда. В отдельных случаях возможно образование антител к фактору свертывания VIII. При наличии антител возникают сложности с достижением гемостаза при кровотечении.

Принципы лечения болезни Виллебранда, осложненной ингибитором, имеют отличия от терапии при заболевании без ингибитора.

3.2 Клиническая картина

Наиболее характерным и специфическим симптомом при болезни Виллебранда являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов. Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых, протекают преимущественно по микроциркуляторному типу. У пациентов с резким дефицитом фактора VIII наблюдаются обильные и продолжительные кровотечения (носовые, десневые, маточные), также кровоизлияния в мышцы и суставы. Кроме того, могут возникать длительные кровотечения при травмах, удалении зубов, операциях.

В детском возрасте часто бывают кровотечения из слизистых оболочек полости рта, носовые кровотечения, синяки на коже. Более тяжелое течение геморрагического диатеза отмечается во время или вскоре после перенесенных инфекционных заболеваний. Наиболее вероятным пусковым механизмом кровотечения на фоне инфекции является нарушение проницаемости сосудов. Вследствие этого появляются самопроизвольные кровотечения диапедезного типа.

Гематомы — кровоизлияния в подкожную клетчатку и мышечные ткани наблюдаются преимущественно после травм у больных с тяжелыми формами заболевания.

При болезни Виллебранда геморрагический синдром проявляется не всегда, периоды обострения чередуются с периодами полного или почти полного отсутствия геморрагий. У некоторых пациентов болезнь Виллебранда может сочетаться с признаками мезенхимальной дисплазии: повышенной растяжимостью кожи, слабостью связок с повышенной подвижностью суставов, пролабированием створок клапанов сердца.

Аутосомный тип наследования обусловливает одинаковую частоту возникновения болезни Виллебранда у пациентов обоих полов. У женщин вследствие особенностей физиологического строения организма, связанных с репродуктивной функцией, наблюдается более частое проявление геморрагических симптомов. Около 65 % женщин с болезнью Виллебранда страдают меноррагиями. Рецидивирующие маточные кровотечения, продолжающиеся более 10 дней, сопровождаются постгеморрагической анемией.

Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда не являются преобладающей формой кровоточивости. Они могут быть вызваны приемом препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства). Кроме того, источниками кровотечений являются латентные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, также эрозивные гастриты, геморроидальные узлы.

У пациентов с болезнью Виллебранда могут быть длительные кровотечения при операциях, у женщин — во время родов. Роды у женщин с болезнью Виллебранда связаны с риском возникновения значительной кровопотери. У большинства пациентов со среднетяжелой и легкими формами заболевания во время беременности уровень фактора VIII повышается в 2—3 раза и достигает нормальных значений, однако в послеродовом периоде возвращается к исходному уровню.

Гемартроз — наиболее редкое проявление болезни Виллебранда, характерное для заболевания 3-го типа. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом, обусловленным повышением внутрисуставного давления. Сустав увеличен в объеме, кожа над ним гиперемирована и горячая на ощупь. Если гемартроз возник после травмы, нужно исключить дополнительные повреждения (внутрисуставной перелом, отрыв мыщелка, ущемление тканей). Рецидивирующие гемартрозы вызывают хронический синовит. На стадии синовита синовиальная оболочка гипертрофируется и становится основным источником кровоизлияния в сустав. При остром синовите гемартрозы могут рецидивировать, несмотря на трансфузии фактора свертывания VIII, что обусловлено воспалительным процессом в синови-

альной оболочке. При хроническом синовите болевой синдром может отсутствовать, поскольку разрушена капсула сустава.

В отличие от гемофилии при болезни Виллебранда дальнейшего прогрессирования патологического процесса и развития деформирующего остеоартроза, как правило, не наблюдается.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки при болезни Виллебранда возникают в связи с травмой. В отдельных случаях причиной таких кровоизлияний может быть гипертонический криз или прием препаратов, значительно нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.).

Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, генетический риск для потомства составляет 50 % независимо от пола плода.

3.3 Диагностика

Подозрение на болезнь Виллебранда и необходимость ее диагностики возникает при любом длительном кровотечении, независимо от его локализации (рецидивирующие носовые, десневые, при удалении зубов и оперативных вмешательствах, меноррагии).

Диагноз «Болезнь Виллебранда» устанавливают на основании комплексного обследования, включающего в себя генеалогические данные, оценку клинических проявлений и результатов исследования показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Для тяжелых форм болезни Виллебранда характерно:

- снижение активности фактора Виллебранда;
- снижение прокоагулянтной активности фактора свертывания VIII;
- снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином;
- снижение антигена фактора Виллебранда.

Для среднетяжелых и легких форм болезни Виллебранда эти значения вариабельны, поэтому определение их проводится в динамике, с временными интервалами в 3 — 4 месяца, в результате которых выявляется снижение одного из характерных признаков болезни Виллебранда.

Дифференциальную диагностику типов болезни Виллебранда проводят на основании результатов определения активности и свойств фактора Виллебранда, определения прокоагулянтной активности фактора свертывания VIII и мультимерного профиля фактора Виллебранда. Диагностику подтипа 2*B* болезни Виллебранда проводят на основании агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином с низкими концентрациями ристоцетина. Диагностику подтипа 2*N* проводят по аномальному связыванию фактора VIII с фактором Виллебранда.

Диагностические лабораторные показатели, характеризующие различные типы болезни Виллебранда, представлены в приложении Б.

3.4 Организация медицинской помощи

Организация оказания помощи пациентам с болезнью Виллебранда осуществляется врачами-гематологами.

Амбулаторно-поликлиническая помощь включает в себя выявление, диагностику, лечение и последующее диспансерное наблюдение пациентов. Внутривенное введение препаратов фактора свертывания крови VIII, содержащих фактор Виллебранда, осуществляется в амбулаторно-поликлинических учреждениях медицинскими работниками, а в домашних условиях — самим пациентом или иными лицами после обучения больного или его родителей (законных представителей).

Стационарное лечение пациентов с болезнью Виллебранда осуществляется в гематологических, хирургических, отделениях гематологических центров и многопрофильных больниц, а также в профильных отделениях лечебно-профилактических учреждений в зависимости от вида клинических проявлений болезни Виллебранда.

Экстренная госпитализация пациентов с кровоизлияниями в жизненно важные органы (травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшные кровотечения; гинекологическая патология: апоплексия яичников, массивная меноррагия, внематочная беременность; при острой хирургической патологии: острый аппендицит, прободная язва, перитонит и др.; оториноларингологической патологии: профузное носовое кровотечение, кровоизлияния в области гортани) осуществляется в профильные отделения лечебных учреждений, имеющих возможность консультации гематолога, проведения заместительной терапии и необходимых исследований.

Появление очаговой симптоматики у пациента с болезнью Виллебранда, перенесшего травму головы, требует экстренного назначения препаратов фактора VIII, содержащих фактор Виллебранда, дальнейшего лечения в условиях стационара под наблюдением невропатолога. Любой пациент с

болезнью Виллебранда, имеющий симптоматику, свидетельствующую о возможном кровоизлиянии в головной или спинной мозг, включая сонливость или необычную головную боль, требует экстренной госпитализации.

Инструментальные методы исследования проводятся при обеспечении уровня фактора свертывания крови VIII у больного не ниже 50 %.

Стационарное плановое лечение включает в себя хирургическую реабилитацию пациентов с рецидивирующими гемартрозами и артропатией, лечение ингибиторных форм болезни Виллебранда.

В качестве оперативного лечения суставов у пациентов с тяжелой формой болезни Виллебранда в редких случаях проводят синовэктомию суставов. Показанием к проведению синовэктомии (открытая, артроскопическая) являются II и III стадии артропатии, для которых характерны выраженные признаки разрушения хрящей, краевая деструкция суставных поверхностей.

Лечение назначают пациенту с болезнью Виллебранда после установления диагноза и при наличии геморрагических проявлений. Основным принципом лечения является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии факторами свертывания крови VIII, содержащими фактор Виллебранда (уровень убедительности доказательства А), позволяющей восполнить дефицит фактора в плазме и повысить адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов до необходимого уровня.

Для лечения болезни Виллебранда используют следующие препараты: фактор свертывания VIII/фактор Виллебранда (Wilate, Octapharma, Германия, Швеция), факторы свертывания VIII (Immunate, Baxter, Австрия; Emoclot D.I., Kedrion, Италия; Octanat Octapharma, Германия, Швеция; Haemoctin SDH Biotest, Германия).

В препарате Immunate (Baxter, Австрия) соотношение фактора Виллебранда к фактору свертывания крови VIII составляет 0,6. Препарат имеет официальные показания для лечения болезни Виллебранда.

Препарат Wilate (Octapharma) разработан специально для лечения болезни Виллебранда и содержит фактор Виллебранда в соотношении с фактором свертывания крови VIII 1:1.

Формула расчета разовой дозы фактора свертывания крови X, МЕ, для болезни Виллебранда

$$X = M \cdot (L - P) \cdot 0{,}5, \qquad (1)$$

где M — масса тела пациента, кг;

L — желаемый уровень фактора в плазме пациента, %;

P — исходный уровень фактора у пациента до введения препарата.

Примечание — *МЕ* — международная единица фактора свертывания крови.

Все хирургические вмешательства у пациентов с болезнью Виллебранда, включая диагностические инвазивные процедуры (пункционная биопсия), проводят с применением гемостатической терапии препаратами факторов свертывания VIII с фактором Виллебранда.

Удаление до трех зубов, кроме моляров, проводят в амбулаторных условиях на фоне гемостатической терапии. Множественное или технически сложное удаление зубов осуществляется в стационарных условиях. У пациентов с болезнью Виллебранда, осложненной наличием ингибиторов, удаление зубов проводят в условиях стационара, одномоментно удаляют не более одного зуба. В связи с повышенным риском применения местной анестезии рекомендовано применение общей анестезии.

Учитывая, что особенность болезни Виллебранда заключается в том, что в различные временные интервалы наблюдается вариабельность активности фактора Виллебранда, в случае возникновения кровотечения пациентам с болезнью Виллебранда вне зависимости от лабораторных данных назначают фактор свертывания VIII с фактором Виллебранда в дозе 25 МЕ/кг.

При легкой и среднетяжелой (уровень фактора VIII более 5 %) формах болезни Виллебранда 1-го типа эффективно применение десмопрессина преимущественно в виде внутривенных и подкожных инъекций (уровень убедительности доказательства В).

Использование криопреципитата крайне ограничено из-за ненадежной вирусной инактивации и возможных посттрансфузионных реакций (уровень убедительности доказательства D). Оно возможно только в условиях трансфузиологического кабинета медицинской организации.

Обеспечение гемостаза при наличии ингибитора к фактору Виллебранда или фактору свертывания крови VIII проводят одним из следующих препаратов:

- рекомбинантным фактором свертывания VIII (уровень убедительности доказательства С) при титре ингибитора менее 5 единиц Бетезда;

- эптаког-альфа (активированным) (уровень убедительности доказательства С) независимо от титра ингибитора.

Дозу рекомбинантного фактора свертывания крови VIII рассчитывают по формуле (2) так, чтобы полностью нейтрализовать ингибитор и затем поддерживать концентрацию фактора свертывания крови VIII в крови больного на желаемом уровне.

Формула для расчета лечебной дозы фактора свертывания крови для однократного введения *X*, МЕ, необходимой для купирования кровотечения у пациентов с низким титром ингибитора,

$$X = \frac{2 \cdot M \cdot 80(100 - Ht)}{100IB} + M(L - P)0{,}5, \qquad (2)$$

где *M* — масса тела пациента, кг;

Ht — гематокрит;

IB — титр ингибитора у больного на момент возникшего кровотечения, единица Бетезда;

L — желаемый уровень фактора в плазме пациента, %;

P — исходный уровень фактора у больного до введения препарата, %.

Единица измерения активной субстанции эптаког-альфа (активированного) выражается в мг или в КЕД (1 КЕД = 20 мкг).

Домашнее лечение пациенты с тяжелой или среднетяжелой формой болезни Вилллебранда могут осуществлять после обучения и инструктажа у врача-гематолога, после прохождения курса обучения в школе больного гемофилией и другими коагулопатиями. Пациенты учатся распознавать ранние признаки кровотечений и вводить необходимое количество концентратов факторов свертывания в домашних условиях для купирования уже развившегося кровоизлияния. Может проводиться как профилактическое лечение, так и терапия по факту возникновения кровотечения.

Домашнее лечение является наиболее эффективным, так как значительно сокращается промежуток времени между возникновением кровоизлияния и началом его лечения, что для больного болезнью Виллебранда играет решающую роль (уровень убедительности доказательства А). Домашнее лечение позволяет сократить как продолжительность лечения, так и количество вводимого препарата. Его проведение значительно улучшает качество жизни больных.

Профилактическое лечение заключается во внутривенном введении концентратов факторов свертывания для предупреждения кровотечений.

Цель профилактики: перевести тяжелую форму в среднетяжелую, достигнув минимального уровня дефицитного фактора 10 %, что позволит уменьшить частоту обострений и риск развития тяжелых кровотечений (уровень убедительности доказательства В).

При болезни Виллебранда проводится вторичная профилактика при частоте возникновения спонтанных кровотечений более двух раз в месяц.

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента

Нозологическая форма: Болезнь Виллебранда

Стадия: любая

Фаза: первичная диагностика

Осложнение: вне зависимости от осложнений

Код по МКБ-10: *D*68.0

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Клинические проявления болезни Виллебранда — микроциркуляторный тип кровоточивости, длительные рецидивирующие кровотечения любой локализации у мужчин и женщин.

4.1.2 Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» [2] для диагностики амбулаторно-поликлинической представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Диагностика амбулаторно-поликлиническая

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	1	2
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический	1	2
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	2

Окончание таблицы 1

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1	1
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1	1
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	1	1
A09.05.193	Определение активности фактора IX	1	1
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	1	1
A09.05.227	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	1	1
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	1	1
A12.05.038.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	1	1
A12.05.038.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме	1	1
A12.05.038.003	Коллагенсвязывающий тест	1	1
A12.05.038.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII	1	1
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	0,1	1
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	0,1	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,3	1
A03.20.003	Гистероскопия	0,3	1
B01.001.01	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога первичный	0,5	1
B01.028.01	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,6	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	1

4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе анамнеза и жалоб общетерапевтическом выявляют следующие особенности клинических данных:

- наличие кровоточивости у родственников;
- осложненный акушерский анамнез (были ли осложнения в виде геморрагического синдрома в родах и в раннем послеродовом периоде, гиперменоррея, апоплексия яичников);
- когда впервые возникло данное кровоизлияние (кровотечение);
- проводились ли ранее оперативные вмешательства (в том числе удаление зубов), отмечались ли кровотечения.

Выясняют:

- наличие наследственной отягощенности в отношении болезни Виллебранда;
- проводилась ли ранее терапия препаратами плазмы, содержащими фактор VIII; если да, то какими, была ли она эффективна, отмечались ли аллергические реакции.

При гемартрозах выясняют давность кровоизлияния, его интенсивность, при каких обстоятельствах возникло кровоизлияние, наличие и интенсивность болевого синдрома в настоящее время.

При визуальном исследовании общетерапевтическом последовательно осматривают кожные покровы. Особое внимание обращают на наличие гематом, гемартрозов.

Пальпацию общетерапевтическую проводят при гематомах и гематрозах. Оценивают поверхность, плотность, наличие или отсутствие болезненности, наличие уплотнения или мышечного напряжения, местной гипертермии. При гемартрозе характерно плотное, болезненное, напряженное образование в области сустава в большинстве случаев с наличием местной гипертермии.

При гематомах оценивают их размеры, консистенцию, наличие признаков сдавления окружающих органов и тканей.

Прием (осмотр, консультацию) врача-оториноларинголога проводят при наличии носового кровотечения.

Прием (осмотр, консультацию) врача-гинеколога проводят в случае гиперменорреи при дисфункциональных маточных кровотечениях, при подозрении на гинекологическую патологию — апоплексия яичников, кисты, кистома яичников, миома матки, эндометриоз и др. По показаниям назначают гистероскопию, которая позволяет обнаружить внутриполостную патологию (миоматозные узлы, синехии, полип эндометрия).

Ультразвуковое исследование матки и придатков проводят пациенткам с гинекологическими заболеваниями для определения ее размеров и локализации патологического процесса.

Взятие крови из пальца и из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяют для дифференциальной диагностики с коагулопатиями. Значительное удлинение АЧТВ указывает на дефицит факторов XII, XI, IX (при уровне фактора 20 % и менее) или VIII (30 % и менее), а также наличие в плазме крови их ингибиторов. Исследование проводится каждому больному.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме проводят для дифференциальной диагностики. Его удлинение свидетельствует о дефиците факторов свертывания крови VII, V, X, II.

Определение активности фактора VIII проводят всем больным. Определение активности фактора IX проводят для дифференциальной диагностики с гемофилией В или носительством гена гемофилии В, в последнем случае отмечается снижение уровня фактора IX. При болезни Виллебранда уровень фактора IX остается нормальным.

Исследование активности и свойств фактора Виллебранда (ристоцетин-кофакторная активность *vWF:RCo*) в крови проводят для диагностики типа болезни Виллебранда. При 3-м типе болезни Виллебранда измерение невозможно из-за малого значения фактора Виллебранда.

Определение антигена фактора Виллебранда проводят пациентам при снижении ристоцетин-кофакторной активности. При 1-м типе соотношение ристоцетин-кофакторной активности и антигена фактора Виллебранда больше 0,7. При соотношении ристоцетин-кофакторной активности и антигена фактора Виллебранда меньше 0,7 диагностируется 2-й тип болезни Виллебранда. При 3-м типе болезни Виллебранда измерение невозможно из-за малого значения антигена фактора Виллебранда.

Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах проводят пациентам для оценки тяжести фенотипа болезни Виллебранда.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, проводят всем пациентам. При ее повышении с низкими концентрациями ристоцетина (менее 0,8 мг/мл) определяется подтип 2*B* болезни Виллебранда. Низкие показатели с обычными концентрациями ристоцетина (больше 1,2 мг/мл) определяются при подтипах 2*A* и 2*M*. При 3-м типе болезни Виллебранда агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, отсутствует.

Коллагенсвязывающий тест проводят пациентам при подозрении на 2-й тип болезни Виллебранда и недостаточном снижении *vWF:Rco*.

Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме проводят пациентам для дифференциальной диагностики, чтобы отличить подтип 2*A* (отсутствие самых больших и промежуточных мультимеров) и подтип 2*M* (присутствуют все мультимеры), также для дифференциальной диагностики тяжелых 1-го и 3-го типов болезни Виллебранда.

Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII проводят пациентам для диагностики подтипа 2*N* болезни Виллебранда и для проведения дифференциальной диагностики с легкой формой гемофилии А. Для подтипа 2*N* болезни Виллебранда характерно нарушение способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином, проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

Определение активности ингибиторов к фактору VIII и к фактору Виллебранда проводят в случаях, когда его уровень 1 % — 2 % и отсутствует клинический эффект от назначения препаратов, содержащих факторы свертывания крови VIII и Виллебранда.

Исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов крови, проводят при длительном кровотечении для исключения анемии, тробоцитопении у больного.

После установления врачом-гематологом диагноза «Болезнь Виллебранда» оформляют паспорт больного с указанием сведений о больном и выдают его больному на руки (приложение М).

4.2 Модель пациента

Нозологическая форма: Болезнь Виллебранда
Стадия: любая
Фаза: профилактика кровотечений и кровоизлияний
Осложнение: без осложнений
Код по МКБ-10: *D*68.0

4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Состояние пациента должно удовлетворять следующим критериям и признакам:

- уровень фактора Виллебранда — менее 5 % при отсутствии ингибиторов;
- кровотечения, ухудшающие качество жизни, приводящие к постгеморрагической анемии у пациентов с 3-м типом болезни Виллебранда;
- частота спонтанных кровотечений и кровоизлияний более 3 раз за последние 6 мес;
- хороший венозный доступ для регулярных инъекций;
- адекватность и ответственность пациента или его законного представителя выполнению условий лечения данного вида;
- наличие дополнительных факторов риска развития кровотечений.

4.2.2 Требования к профилактике амбулаторно-поликлинической

Перечень медицинских услуг для профилактики амбулаторно-поликлинической согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» [2], представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Профилактика амбулаторно-поликлиническая

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1	3
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	1	1
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	1	1
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда	1	1
A09.05.227	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	1	1
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	0,1	1
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	0,1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	84
A13.30.003	Психологическая адаптация	1	3

4.2.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Прием (осмотр, консультацию) врача-гематолога повторный проводят каждые два месяца даже при отсутствии кровотечений (кровоизлияний).

При сборе жалоб больного лечащий врач выясняет эффективность проводимой терапии, выявляя следующие особенности:

- частота возникновения кровоизлияний;
- наличие ятрогенных осложнений.

Взятие крови из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Определение активности фактора VIII проводят для контроля за эффективностью терапии.

Определение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, проводят для контроля за эффективностью терапии.

Определение активности и свойств фактора Виллебранда (ристоцетин-кофакторной активности *vWF:RCo*) проводят для контроля за эффективностью терапии.

Если показатели фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, ристоцетин-кофакторной активности, антигена фактора Виллебранда в процессе лечения остаются низкими или не изменяются по сравнению с исходными, необходимо определение активности ингибиторов к фактору VIII и фактору Виллебранда.

Цель проводимой психологической адаптации заключается в убеждении пациента в том, что профилактика кровоизлияний позволяет предупредить геморрагические проявления заболевания и вести активный образ жизни.

Внутривенное введение факторов свертывания крови осуществляют в амбулаторно-поликлинических учреждениях медицинскими работниками, а в домашних условиях — самим пациентом или иными обученными лицами. При домашнем лечении необходимо заполнение «Протокола внутривенного введения факторов свертывания крови» (приложение Л). Если внутривенное введение факторов свертывания крови проводят в домашних условиях, необходимо проведение курса обучения самовведению факторов свертывания крови. Курс проводят в амбулаторных условиях с соблюдением всех мер асептики и антисептики. Целью курса является обучение пациента (его родственников или законных представителей) правильной процедуре проведения внутривенной инъекции для инфузии факторов свертывания крови. Первое введение препарата проводят в присутствии медицинской сестры.

По окончании обучения пациент (его родственники или законные представители) подписывают добровольное информированное согласие на проведение профилактического лечения (приложения Ж, И).

4.2.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической

Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Лечебная помощь амбулаторно-поликлиническая

Фармако-терапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
—	Факторы свертывания крови		1	—	—
	—	Фактор свертывания крови VIII/фактор Виллебранда	0,8	2000 МЕ	144000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII	0,2	2000 МЕ	144000 МЕ

4.2.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Основной задачей лечения средствами, влияющими на кровь, является предотвращение тяжелого поражения костно-суставного аппарата, развития тяжелой постгеморрагической анемии. Это достигается периодически проводимой заместительной терапией, для чего используются факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда, для профилактики геморрагического синдрома (уровень убедительности доказательства В).

Вторичную (перемежающую) профилактику назначают больным при рецидивирующих кровотечениях одной и той же локализации (обильные маточные, носовые кровотечения, гемартрозы, желудочно-кишечные кровотечения). Длительность лечения составляет не менее 6 мес.

Факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда, вводятся в дозе 25 МЕ/кг массы тела, для поддержания уровня дефицитного фактора не менее 10 %. Кратность введения — три раза в неделю.

Лечение детей проводят по схеме лечения взрослых с учетом расчета дозировок.

4.2.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничение физических нагрузок в период появления геморрагического синдрома.

4.2.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Не рекомендуются тепловые физиотерапевтические процедуры.

4.2.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальные требования отсутствуют.

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

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Дополнительная информация для пациента и его законного представителя приведена в приложениях В и Г.

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

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками болезни Виллебранда медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

4.2.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 2 и их характеристика представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 2 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Стабилизация состояния	84,999	Отсутствие геморрагического синдрома	6 мес	Продолжение лечения по модели 4.2
Ухудшение	15	Возникновение спонтанных кровотечений или кровоизлияний	На любом этапе	Определение уровня фактора VIII , исследование ингибитора. При наличии ингибитора — переход к модели 4.5. При отсутствии ингибитора — переход к модели 4.3
Развитие ятрогенных осложнений	0,001	Появление осложнений, обусловленных проводимой терапией, например аллергических реакций (исключая появление ингибитора)	На любом этапе	Переход к протоколу ведения больных с соответствующим заболеванием

4.2.12 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

4.3 Модель пациента

Нозологическая форма: болезнь Виллебранда

Стадия: любая

Фаза: кровотечение или кровоизлияние любой локализации

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: *D*68.0

4.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Состояние пациента должно удовлетворять следующим критериям, признакам и условиям:

- клинические проявления болезни Виллебранда — кровотечение или кровоизлияние любой локализации;
- отсутствие ингибиторов к фактору Виллебранда и фактору VIII;
- подготовка к малоинвазивным хирургическим вмешательствам.

4.3.2 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому

Перечень медицинских услуг для лечения амбулаторно-поликлинического согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» [2], представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Лечение амбулаторно-поликлиническое

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1	2
A02.12.001	Исследование пульса	1	2
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	2
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	2
A02.01.001	Измерение массы тела	1	1
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	0,5	1
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	1	1
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1	1
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1	1
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	1	1
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	0,1	1
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	0,1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	2
A16.08.006	Механическая остановка кровотечения (передняя и задняя тампонада носа)	0,1	1
A06.04.006	Рентгенография коленного сустава	0,1	1
A06.04.004	Рентгенография локтевого сустава	0,1	1
A06.04.015	Рентгенография плечевого сустава	0,1	1
A06.04.016	Рентгенография бедренного сустава	0,1	1
A06.04.017	Рентгенография голеностопного сустава	0,1	1
A03.20.003	Гистероскопия	0,1	1
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	0,05	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,05	1
A04.04.001	Ультразвуковое исследование суставов	0,1	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	0,2	1
B01.053.02	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	0,05	1
B01.067.02	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный	0,2	1
B01.057.02	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга повторный	0,2	1
B01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	0,1	1
B01.023.02	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	1
B01.001.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный	0,5	1
B01.028.02	Прием (осмотр-консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,6	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,01	1
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,01	1
A06.03.002	Компьютерная томография головы	0,01	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,05	1
A13.30.003	Психологическая адаптация	1	1

4.3.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе жалоб больного при приеме (осмотре, консультации) врача-гематолога повторном обращают внимание на эффективность проводимой заместительной терапии: остановку или уменьшение кровотечения, уменьшение боли, восстановление функции органа, отмечают появление аллергических реакций, выявляют необходимость в консультациях других специалистов.

Осмотр проводят ежедневно до полной остановки кровотечения.

При домашнем лечении консультация врача-гематолога может быть осуществлена по телефону.

Исследование пульса, измерение частоты дыхания, артериального давления на периферических артериях, измерение массы тела проводят всем больным для оценки общего состояния.

Взятие крови из пальца и из периферической вены проводят натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов крови проводят при длительном кровотечении для исключения анемии, тробоцитопении у больного.

Определение активности фактора VIII, активности и свойств фактора Виллебранда (ристоцетин-кофакторной активности *vWF:RCo*), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови и плазме, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) проводят для контроля за эффективностью терапии.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, проводят для контроля за эффективностью терапии.

Если показатели фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, ристоцетин-кофакторной активности, антигена фактора Виллебранда в процессе лечения остаются низкими или не изменяются по сравнению с исходными, необходимо определение активности ингибиторов к фактору VIII и фактору Виллебранда.

Внутривенное введение факторов свертывания крови VIII с фактором Виллебранда осуществляют в амбулаторно-поликлинических учреждениях медицинскими работниками, специалистами скорой помощи, а в домашних условиях — самим пациентом или его законными представителями при подписании добровольного информированного согласия (см. приложение К).

При домашнем лечении необходимо заполнение «Протокола внутривенного введения факторов свертывания крови» (см. приложение Л).

Механическую остановку кровотечения (переднюю тампонаду носа) проводят при носовом кровотечении. После прекращения кровотечения тампон осторожно удаляют. Заднюю тампонаду проводят при отсутствии эффекта от применения фактора свертывания VIII, содержащего фактор Виллебранда, либо десмопрессина.

Ультразвуковое исследование почек проводят больным с гематурией при подозрении на патологию мочевыделительной системы. При этом больному необходима консультация врача-уролога.

Анализ мочи проводят для контроля интенсивности гематурии на фоне гемостатической терапии.

Рентгенографию суставов и ультразвуковое исследование суставов проводят при гемартрозах с целью определения органических изменений костных структур и мягких тканей сустава, наличия или отсутствия жидкости в суставе.

Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный необходим больным с носовыми кровотечениями.

Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный необходим больным с десневыми кровотечениями или при подготовке к экстракции зуба.

Прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга повторный проводят при желудочно-кишечных кровотечениях, а также при острой хирургической патологии для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный необходим пациенткам с меноррагиями, гинекологической патологией. По показаниям назначают гистероскопию и ультразвуковое исследование матки и придатков.

Прием (осмотр, консультацию) врача-ортопеда повторный проводят при обширных гемартрозах, сопровождающихся признаками нарушений подвижности суставов.

Прием (осмотр, консультацию) врача-невропатолога повторный проводят больным при наличии клинических признаков кровоизлияния в головной или спинной мозг, а также пациентам с дисциркуляторными и вегетососудистыми проявлениями, судорожными припадками, корешковым синдромом (радикулит).

Эзофагогастродуоденоскопию проводят всем больным с желудочно-кишечным кровотечением с предварительным введением гемостатических препаратов.

Толстокишечную эндоскопию проводят больным при подозрении на кровотечение из толстого кишечника.

Компьютерную томографию головы и магнитно-резонансную томографию центральной нервной системы и головного мозга проводят при подозрении на кровоизлияния в головной или спинной мозг.

Цель проводимой психологической адаптации заключается в убеждении пациента в том, что:

- заболевание наносит ущерб его здоровью, поэтому он нуждается в лечении;
- заболевание не представляет угрозу его жизни при адекватной терапии;
- заболевание приведет к необходимости исключения больших физических нагрузок и ситуаций, связанных с травматизмом.

4.3.4. Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической

Требования к лекарственной помощи амбулаторно-поликлинической представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Лекарственная помощь амбулаторно-поликлиническая

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
—	Факторы свертывания крови		1	—	—
	—	Фактор свертывания крови VIII	0,7	3000 МЕ	6000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII/фактор Виллебранда	0,3	3000 МЕ	6000 МЕ
		Эптаког-альфа (активированный)	0,05	7 мг	21 мг
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		0,6	—	—
	—	Аминокапроновая кислота	0,5	3 г	12 г
		Транексамовая кислота	0,3	0,25 г	0,5 г
		Аминометилбензойная кислота	0,3	0,25 г	0,5 г
		Тахокомб	0,4	1 пластина	3 пластины
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			0,8	—	—
—	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны		1	—	—
	—	Десмопрессин	1	21 мкг	42 мкг

4.3.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов в амбулаторно-поликлинических условиях

Основным принципом лечения болезни Виллебранда средствами, влияющими на кровь, является заместительная терапия, для этого используются факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда.

Для лечения болезни Виллебранда применяют следующие препараты: фактор свертывания крови VIII/фактор Виллебранда (Wilate, Octapharma, Германия, Швеция), факторы свертывания крови VIII (Immunate, Baxter Bio Science, Австрия; Emoclot D.I., Kedrion, Италия; Octanat Octapharma, Германия, Швеция; Haemoctin SDH Biotest, Германия).

В препарате Immunate (Baxter, Австрия) соотношение фактора Виллебранда к фактору свертывания крови VIII составляет 0,6. Препарат имеет официальные показания к применению для лечения болезни Виллебранда.

Препарат Wilate (Octapharma) разработан специально для лечения болезни Виллебранда и содержит фактор Виллебранда в соотношении с фактором свертывания крови VIII 1:1 (уровень убедительности доказательства А).

Для расчета количества препарата см. формулу (1).

При носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях, гемартрозах, малых хирургических вмешательствах уровень факторов свертывания должен быть восполнен до 50 %, при обильных и продолжительных кровотечениях из полости носа, рта, внутренних органов, желудочно-кишечных кровотече-

ниях, хирургических вмешательствах (в том числе стоматологических) — до 60 % — 80 %, при кровоизлияниях в головной и спинной мозг — до 80 % — 100 %.

При носовых, десневых кровотечениях, менорагиях, фактор свертывания крови VIII, содержащий фактор Виллебранда, вводится в первые сутки каждые 12 ч.

Возможно продолжение терапии факторами свертывания крови VIII до 3 — 5 суток с введением каждые 24 ч до прекращения кровотечения.

При кровотечениях из слизистых полости рта, носа использование местных гемостатических средств, а также назначение антифибринолитических препаратов является методом выбора в случаях активации фибринолиза. Для этого могут использоваться: эпсилоаминокапроновая кислота в дозе 3,0 г четыре раза в сутки; аминометилбензойная кислота в дозе 0,25 г два раза в сутки; транексамовая кислота в дозе 0,25 г два раза в сутки в течение пяти суток.

Следует учитывать, что женщинам репродуктивного возраста, принимающим гормональные контрацептивы, нельзя назначать антифибринолитические препараты из-за опасности развития ДВС-синдрома.

Учитывая вариабельность показателей фактора VIII, в случае возникновения активного кровотечения пациентам с болезнью Виллебранда вне зависимости от лабораторных данных назначается фактор свертывания VIII с фактором Виллебранда в дозе 25 МЕ/кг. При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах (удаление от одного до трех зубов) факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда, вводятся за один час до операции, и через 12 и 24 ч после нее. Возможно продолжение терапии факторами свертывания крови VIII до трех суток с введением каждые 24 ч до прекращения кровотечения. Более продолжительную гемостатическую терапию назначают индивидуально в зависимости от клинической ситуации. В качестве тампонирующего материала можно использовать коллагеновую губку.

Экстренная терапия при желудочно-кишечном кровотечении должна быть начата незамедлительно введением фактора свертывания крови VIII, содержащего фактор Виллебранда, и последующей госпитализацией пациента.

Экстренная терапия при подозрении на кровоизлияние в головной или спинной мозг должна быть начата незамедлительно. Гемостатическая заместительная терапия проводится факторами свертывания крови VIII, содержащими фактор Виллебранда, с последующей госпитализацией больного.

Имеются данные об эффективности незамедлительного применения при кровоизлияниях в мозг препарата эптаког-альфа (активированный) вместо введения факторов свертывания крови VIII (уровень убедительности доказательства С). Эптаког-альфа (активированный) вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела. При необходимости дозу можно повторять через каждые два часа до четкого клинического улучшения или стабилизации состояния больного.

При всех состояниях, угрожающих жизни пациента, гемостатическая терапия должна быть начата в амбулаторных условиях и продолжена в стационаре.

При болезни Виллебранда 1-го типа (при уровне фактора VIII более 5 %) с гемостатической целью при кровотечениях различной локализации или малых хирургических вмешательствах могут быть использованы неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны. Например — десмопрессин (Desmopressin, Биофарм, Грузия; Emosint, Kedrion; Италия; Minirin, Ferring, Швеция; Presinex, Mipharm, Италия), который является препаратом выбора (уровень убедительности доказательства В).

Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела больного в 50 мл физиологического раствора в течение 30 мин. Инъекция может быть повторена через 24 ч, однако после 3—4 введений лечебный эффект значительно снижается. Повторное лечение проводится через 7 — 10 дней, однако у большинства пациентов, получающих лечение повторно, снижается чувствительность к препарату.

Также препарат может назначаться в виде подкожных инъекций (неразведенный) или интраназально в виде спрея или таблеток.

До начала лечения десмопрессином проводится тестовая инфузия для определения его эффективности (определяется уровень фактора VIII в плазме больного до и через 30 мин после внутривенного введения препарата или через 60 мин после подкожного введения препарата). Критерием эффективности является увеличение уровня фактора VIII больше 5 %.

Десмопрессин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, патологию коронарных сосудов, бронхиальную астму, эпилепсию.

Десмопрессин необходимо с осторожностью применять детям до 4-х лет. У них крайне нежелательно применять десмопрессин последовательно более 1 дня.

4.3.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Следует ограничить физические нагрузки в период появления геморрагического синдрома.

4.3.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Не рекомендуются тепловые физиотерапевтические процедуры.

4.3.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальные требования отсутствуют.

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

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Дополнительную информацию для пациента и его законного представителя см. в приложениях В и Г.

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

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками болезни Виллебранда медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием.

4.3.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 3 и их характеристика представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 3 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Улучшение состояния	80	Полное прекращение кровотечения, исчезновение болевого синдрома, восстановление функции органа	Через 24 ч	Продолжение лечения по модели 4.3
Отсутствие эффекта	19,999	Отсутствие признаков остановки кровотечения	Через 24 ч	Определение уровня фактора VIII, исследование ингибитора. При наличии ингибитора — переход к модели 4.5. При отсутствии ингибитора — продолжение гемостатической терапии по модели 4.3 с пересмотром дозы препарата
Развитие ятрогенных осложнений	0,001	Появление осложнений, обусловленных проводимой терапией, например, аллергических реакций	На любом этапе	Переход к протоколу ведения больных с соответствующим заболеванием

4.3.12 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяют согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

4.4 Модель пациента

Нозологическая форма: болезнь Виллебранда

Стадия: состояние, требующее госпитализации пациента

Фаза: кровотечение или кровоизлияние любой локализации

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: *D*68.0

4.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Состояние пациента должно удовлетворять следующим критериям, признакам и условиям:

- клинические проявления — кровотечение или кровоизлияние в жизненно важные органы;
- отсутствие ингибиторов к фактору VIII;
- подготовка к оперативному лечению.

4.4.2 Требования к лечению стационарному

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» [2] для лечения стационарного представлен в таблице 8.

Таблица 8 — Лечение стационарное

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1	3
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	3
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	3
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	3
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	3
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	3
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	2
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	2
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	2
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	2
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1	2
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1	2
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	1	2
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	1	2
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,5	1
A09.05.227	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,5	1
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	0,1	1
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	0,1	1
A25.05.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	1	2
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	2
A16.04.002	Терапевтическая аспирация содержимого сустава	0,1	1
A06.03.006	Рентгенография всего черепа в одной и более проекциях	0,1	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,1	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,5	1
A03.20.005	Гистероскопия	0,2	1
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	0,1	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	0,1	1
B01.053.02	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	0,1	1
B01.001.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный	0,5	1
B01.028.02	Прием (осмотр, консультация врача-оториноларинголога) повторный	0,6	1
B01.067.02	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный	0,2	1
B01.057.02	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга повторный	0,5	1
B01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	0,1	1
B01.023.02	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	1
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,05	1
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,05	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1
A06.03.002	Компьютерная томография головы	0,01	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,01	1

4.4.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе жалоб больного при болезнях органов кроветворения и крови выявляют следующие особенности клинических данных:

- когда возникло данное кровоизлияние (кровотечение) впервые;
- при каких обстоятельствах возникло кровоизлияние (кровотечение), его интенсивность, длительность;
- наличие и интенсивность болевого синдрома;
- проводилась ли ранее терапия гемостатическими препаратами, если да, то какими, в каком режиме, была ли она эффективна, отмечались ли аллергические реакции.

При повторном осмотре обращают внимание на эффект от проводимого лечения: остановка или уменьшение кровотечения, уменьшение боли, восстановление функции органа, появление аллергических реакций, наличие инфекционных осложнений.

Осмотр проводят ежедневно в период нахождения в стационаре.

При визуальном исследовании при болезнях органов кроветворения и крови последовательно осматривают кожные покровы, особое внимание обращается на их окраску, наличие экхимозов, петехий, гематом, гемартрозов и других признаков геморрагического синдрома.

Пальпацию при болезнях органов кроветворения и крови проводят при гемартрозах и гематомах. Пальпация мягких тканей вокруг пораженного сустава (оценивают поверхность, плотность, наличие/отсутствие болезненности, наличие уплотнения или мышечного напряжения, местной гипертермии в области гемартроза). Характерно плотное, болезненное, напряженное образование в области сустава, в большинстве случаев с наличием местной гипертермии.

При гематомах оценивают их размеры, консистенцию, наличие признаков сдавления окружающих органов и тканей.

Измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения и дыхания проводят для оценки общего состояния больного.

Рентгенографию всего черепа в одной или двух проекциях проводят при подозрении на перелом костей черепа.

Ультразвуковое исследование мягких тканей проводят при кровоизлияниях в мягкие ткани для определения распространенности гематомы, ее плотности, признаков сдавления окружающих тканей.

На приеме (осмотре, консультации) врача-стоматолога хирурга, при наличии кровотечения из слизистых полости рта, выявляют следующие изменения:

- наличие подвижных зубов;
- наличие инфильтрата в тканях, окружающих зуб;
- локализация кровоточащего участка слизистой;
- интенсивность кровотечения.

Прием (осмотр, консультацию) врача-уролога проводят в случае гематурии при подозрении на патологию мочевыделительной системы.

Для подтверждения гематурии проводят анализ мочи общий.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря проводят больным с гематурией с целью исключения патологии мочевыделительной системы.

Взятие крови из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Исследование активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), определение фактора VIII, протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови (ристоцетин-кофакторной активности), антигена фактора Виллебранда, а также исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов крови проводят для контроля за ходом лечения.

Если значения первых трех показателей в процессе лечения остаются низкими или не изменяются по сравнению с исходными, необходимо определить активность ингибиторов к фактору VIII и фактору Виллебранда.

Назначение лекарственной терапии при заболеваниях системы органов кроветворения и крови проводит врач-гематолог для решения вопроса объема гемостатической терапии.

Внутривенное введение лекарственных средств осуществляет медицинский персонал стационара.

Прием (осмотр, консультацию) врача-гинеколога повторный проводят пациенткам с гинекологической патологией. По показаниям назначают гистероскопию и ультразвуковое исследование матки и придатков.

Прием (осмотр, консультацию) врача-оториноларинголога повторный проводят пациентам с носовыми кровотечениями.

Прием (осмотр, консультацию) врача-стоматолога повторный проводят пациентам при необходимости удаления зубов.

Прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга повторный проводят всем больным при наличии клинических проявлений желудочно-кишечного кровотечения, а также при подозрении на острую хирургическую патологию: острый аппендицит, острый холецистит, кровоизлияние в брыжейку, кишечную непроходимость, ущемленную грыжу.

Прием (осмотр, консультацию) врача-ортопеда повторный проводят при обширных гемартрозах, сопровождающихся признаками нарушений подвижности суставов, и при подозрении на внутрисуставные переломы.

Прием (осмотр, консультацию) врача-невропатолога повторный проводят больным при наличии клинических признаков кровоизлияния в головной или спинной мозг, при циркуляторной энцефалопатии и вертебробазилярной недостаточности.

Эзофагогастродуоденоскопию проводят всем больным при подозрении на кровотечение из желудка или 12-перстной кишки.

Ректороманоскопию и толстокишечную эндоскопию проводят больным при подозрении на кровотечение из толстого кишечника.

Компьютерную томографию головы и магнитно-резонансную томографию центральной нервной системы и головного мозга проводят при подозрении на кровоизлияния в головной или спинной мозг, при травмах головы, области спины и шеи.

4.4.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Лекарственная помощь стационарная

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
—	Факторы свертывания крови		1	—	—
	—	Фактор свертывания крови VIII	0,5	3000 МЕ	6000 МЕ
		Фактор свертывания крови VIII/фактор Виллебранда	0,5	3000 МЕ	6000 МЕ
		Эптаког-альфа (активированный)	0,05	7 мг	21 мг

4.4.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Основным принципом лечения болезни Виллебранда является заместительная терапия средствами, влияющими на кровь, для этого используются факторы свертывания крови VIII, содержащие фактор Виллебранда.

Для лечения болезни Виллебранда применяют следующие препараты: фактор свертывания крови VIII/фактор Виллебранда (Wilate, Octapharma, Германия, Швеция), факторы свертывания крови VIII (Immunate, Baxter Bio Science, Австрия; Emoclot D.I., Kedrion, Италия; Octanat Octapharma, Германия, Швеция; Haemoctin SDH Biotest, Германия).

В препарате Immunate (Baxter, Австрия) соотношение фактора Виллебранда к фактору свертывания крови VIII 0,6. Препарат имеет официальные показания к применению для лечения болезни Виллебранда.

Препарат Wilate (Octapharma) разработан специально для лечения болезни Виллебранда и содержит фактор Виллебранда в соотношении с фактором свертывания крови VIII 1:1 (уровень убедительности доказательства А).

Расчет количества препарата проводят по формуле (1).

При продолжительной меноррагии поддержание гемостаза при болезни Виллебранда проводится посредством введения фактора свертывания крови VIII, содержащего фактор Виллебранда, каждые

12 ч (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 40 % — 50 %) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение пяти дней с интервалом 24 ч.

При желудочно-кишечном кровотечении поддержание гемостаза при болезни Виллебранда в первые сутки проводится введением фактора свертывания крови VIII, содержащего фактор Виллебранда, каждые 12 ч (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80 %) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение семи дней с интервалом 24 ч.

При кровоизлиянии в головной или спинной мозг поддержание гемостаза при болезни Виллебранда проводится посредством введения фактора свертывания крови VIII, содержащего фактор Виллебранда, каждые 8 ч (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80 %) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение 15 дней с интервалом 24—48 ч.

Во время хирургических вмешательств и в первые двое суток после операции поддержание гемостаза осуществляется путем обеспечения уровня фактора VIII от 80 % до 100 %, а в послеоперационный период — 50 % до заживления раны. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцетином, следует поддерживать от 80 % до 100 %.

Во время длительной гемостатической терапии уровень фактора VIII у пациента на фоне лечения не должен превышать 150 %. У больных с высоким риском развития тромботических осложнений при достижении нормального гемостаза на фоне лечения следует начинать их профилактику нефракционированным или низкомолекулярным гепарином.

Имеются данные (уровень убедительности доказательства С) об эффективности незамедлительного применения препарата эптаког-альфа (активированный) при кровоизлияниях в мозг вместо введения факторов свертывания крови VIII. Эптаког альфа (активированный) вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела. При необходимости дозу можно повторять через каждые два часа до четкого клинического улучшения или стабилизации состояния больного.

Лечение детей проводят по схеме лечения взрослых. При кишечных кровотечениях необходима толстокишечная эндоскопия.

4.4.6 Требования к назначению консервированной крови человека и ее компонентов в условиях стационара

Требования к назначению консервированной крови человека и ее компонентов в условиях стационара представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Требования к назначению консервированной крови человека и ее компонентов в условиях стационара

Наименование компонента крови	Частота предоставления	Среднее количество
Плазма свежезамороженная из дозы крови	0,2	10 доз

4.4.7 Характеристики алгоритмов и особенностей применения консервированной крови человека и ее компонентов

В экстренных ситуациях, при отсутствии фактора свертывания крови VIII лечение может проводиться свежезамороженной карантинизированной плазмой (уровень убедительности доказательства В) из расчета 10 — 15 мл/кг массы тела, интервал введения 24 ч. Критерий эффективности — остановка или уменьшение интенсивности кровотечения.

4.4.8 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничение физических нагрузок в период появления геморрагического синдрома.

4.4.9 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальные требования отсутствуют.

4.4.10 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальные требования отсутствуют.

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

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Дополнительную информацию для пациента и его законного представителя приведены в приложениях В и Г.

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

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками гемофилии медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием.

4.4.13 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 4 и их характеристика представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 4 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Улучшение состояния	80	Полное прекращение кровотечения, исчезновение болевого синдрома, восстановление функции органа	24 ч	Переход к протоколу соответствующего заболевания
Отсутствие эффекта	19,999	Отсутствие признаков остановки кровотечения	24 ч	Лабораторный контроль уровня фактора VIII, ристоцетинкофакторной активности, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, антигена фактора Виллебранда, исследование ингибитора. При наличии ингибитора — переход к модели 4.5. При отсутствии ингибитора — продолжение гемостатической терапии в соответствии с данной моделью
Развитие ятрогенных осложнений	0,001	Появление осложнений, обусловленных проводимой терапией, например, аллергическая реакция	На любом этапе	Переход к протоколу ведения больных с соответствующим заболеванием

4.4.14 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

4.5 Модель пациента

Нозологическая форма: болезнь Виллебранда

Стадия: состояние, требующее госпитализации

Фаза: кровотечение или кровоизлияние любой локализации

Осложнение: наличие ингибиторов к фактору Виллебранда или фактору VIII

Код по МКБ-10: *D*68.0

4.5.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Состояние пациента должно удовлетворять следующим критериям и признакам:

- клинические проявления болезни Виллебранда — кровотечение или кровоизлияние любой локализации;
- наличие ингибиторов к фактору Виллебранда или фактору VIII.

4.5.2 Требования к лечению стационарному

Перечень медицинских услуг к лечению стационарному представлен в таблице 12.

Таблица 12 — Лечение стационарное

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1	3
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	3
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	3
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	3
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	2
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	2
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	2
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1	2
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1	2
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	1	2
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	1	1
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	0,1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	2
A16.04.002	Терапевтическая аспирация содержимого сустава	0,1	1
A16.08.006	Механическая остановка кровотечения (передняя и задняя тампонада носа)	0,2	1
A06.04.006	Рентгенография коленного сустава	0,1	1
A06.04.004	Рентгенография локтевого сустава	0,1	1
A06.04.015	Рентгенография плечевого сустава	0,1	1
A06.04.016	Рентгенография бедренного сустава	0,1	1
A06.04.017	Рентгенография голеностопного сустава	0,1	1
A04.04.001	Ультразвуковое исследование суставов	0,1	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,1	1
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	0,1	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	0,1	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	0,1	1
B01.001.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный	0,5	1
B01.028.02	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,6	1
B01.053.02	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	0,1	1
B01.067.02	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный	0,2	1
B01.057.02	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга повторный	0,5	1
B01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	0,1	1
B01.023.02	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога повторный	0,1	1
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,05	1
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,05	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1
A06.03.002	Компьютерная томография головы	0,01	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,01	1
A13.30.003	Психологическая адаптация	1	1

4.5.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При приеме (осмотре, консультации) врача-гематолога повторном и сборе жалоб больного обращают внимание на эффективность проводимой заместительной терапии: остановка или уменьшение кровотечения, уменьшение боли, восстановление функции органа, отмечают появление аллергических реакций, выявляют необходимость консультации других специалистов.

Осмотр проводят ежедневно до полной остановки кровотечения.

Взятие крови из пальца и из периферической вены проводят строго натощак. Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения и дыхания проводят для оценки общего состояния больного.

Исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов крови проводят при длительном кровотечении для исключения анемии, тробоцитопении у больного.

Определение активности фактора VIII, ингибитора к фактору VIII и фактору Виллебранда, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме, проводят для контроля за эффективностью терапии.

Внутривенное введение факторов свертывания крови осуществляет медицинский персонал.

Рентгенографию суставов проводят при гемартрозах для определения органических изменений костных структур.

Ультразвуковое исследование суставов проводят при гемартрозе для определения объема излившейся крови, состояния синовиальной оболочки сустава, признаков сдавления окружающих тканей и для контроля за эффективностью гемостатической терапии.

Терапевтическую аспирацию содержимого сустава проводят при больших напряженных гемартрозах, сопровождающихся выраженным болевым синдромом вследствие растяжения капсулы сустава излившейся кровью.

Механическую остановку кровотечения (переднюю и заднюю тампонаду носа) проводят при носовом кровотечении. После прекращения кровотечения тампон осторожно удаляют.

Ультразвуковое исследование мягких тканей проводят с целью контроля за размерами гематомы на фоне проводимого лечения.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря проводят у больных с гематурией при подозрении на патологию мочевыделительной системы. При этом больному необходима консультация врача-уролога.

Анализ мочи проводят при наличии гематурии для контроля ее интенсивности на фоне гемостатической терапии.

Прием (осмотр, консультацию) врача-гинеколога повторный проводят больным при наличии некупируемой меноррагии и клинических признаков кровоизлияния в органы малого таза.

Прием (осмотр, консультацию) врача-оториноларинголога повторный проводят больным при наличии носового кровотечения.

Прием (осмотр, консультацию) врача-уролога проводят в случае гематурии при подозрении на патологию мочевыделительной системы.

Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный необходим больным с десневыми кровотечениями или при подготовке к экстракции зубов.

Прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга повторный проводят при желудочно-кишечных кровотечениях, обширных гематомах, сопровождающихся сдавлением окружающих тканей для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

Прием (осмотр, консультацию) врача-ортопеда повторный проводят при обширных гемартрозах, сопровождающихся признаками нарушений подвижности суставов и при подозрении на внутрисуставные переломы, при этом проводится рентгенография сустава.

Прием (осмотр, консультацию) врача-невропатолога повторный проводят больным при наличии клинических признаков кровоизлияния в головной или спинной мозг.

Эзофагогастродуоденоскопию проводят всем больным с желудочно-кишечным кровотечением.

Ректороманоскопию и толстокишечную эндоскопию проводят при подозрении на кровотечение из толстого кишечника.

Компьютерную томографию головы и магнитно-резонансную томографию центральной нервной системы и головного мозга проводят при подозрении на кровоизлияния в головной или спинной мозг.

Цель проводимой психологической адаптации заключается в убеждении пациента в том:

- что заболевание наносит ущерб его здоровью, поэтому он нуждается в лечении;
- заболевание не представляет угрозу его жизни при адекватной терапии;

- заболевание приведет к необходимости избегать больших физических нагрузок и ситуаций, связанных с травматизмом.

4.5.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Лекарственная помощь стационарная

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза	Эквивалентная курсовая доза
Средства, влияющие на кровь			1	—	—
—	Факторы свертывания крови		1	—	—
	—	Октоког альфа	0,95	8400 МЕ	16800 МЕ
		Эптаког-альфа (активированный)	0,05	7 мг	21 мг

4.5.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Основным принципом купирования геморрагических проявлений у больных с низким уровнем антительного ответа (менее 5 единиц Бетезда) является своевременная адекватная заместительная терапия средствами, влияющими на кровь, для чего используется октоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII) (уровень убедительности доказательства С) или терапия препаратом эптаког-альфа (активированный), который обеспечивает гемостаз за счет шунтирующих путей (уровень убедительности доказательства С).

Октоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII) для остановки кровотечений вводится в дозах, превышающих обычные в 2 — 3 раза.

Расчет количества препарата проводят по формуле (2).

При меноррагиях, гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии, малых хирургических вмешательствах уровень факторов свертывания должен быть восполнен до 40 % — 50 %, при обширных гематомах, желудочно-кишечных кровотечениях, инвазивных хирургических вмешательствах (в том числе стоматологических) — до 60 % — 80 %, при кровоизлияниях в головной и спинной мозг — до 80 % — 100 %.

При меноррагиях, гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии октоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII) вводится в первые сутки каждые 12 ч. Возможно продолжение терапии в течение 5 — 7 дней с введением препарата каждые 24 ч до прекращения кровотечения.

При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах (удаление от одного до трех зубов) октоког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIII) вводится за 30 мин до манипуляции, затем каждые 12 ч в течение послеоперационного периода до полного заживления раны.

При подозрении на забрюшинную гематому введение препарата октоког альфа (рекомбинантного фактора свертывания крови VIII) в первые сутки проводится каждые 8 ч. Возможно продолжение терапии в течение 7—10 дней с введением препарата каждые 12 ч до прекращения кровотечения.

При желудочно-кишечном кровотечении, при подозрении на кровоизлияние в головной или спинной мозг или других жизнеугрожающих кровотечениях введение препарата октоког альфа (рекомбинантного фактора свертывания крови VIII) должно быть начато незамедлительно. Препарат вводится каждые 8 ч в течение первых суток. Возможно продолжение терапии до полной остановки кровотечения в течение 15 дней с интервалом 12 ч.

Вместо введения препарата октоког альфа (рекомбинантного фактора свертывания крови VIII) для купирования геморрагического синдрома при болезни Виллебранда, осложненной наличием ингибитора к фактору Виллебранда или фактору VIII с титром ингибитора менее 5 единиц Бетезда, возможно применение препарата эптаког-альфа (активированный) (уровень убедительности доказательства С). Одновременное назначение препарата октоког альфа (рекомбинантного фактора свертывания крови VIII) и эптаког-альфа (активированного) недопустимо. При назначении эптаког-альфа (активированного) после введения препарата октоког альфа (рекомбинантного фактора свертывания крови VIII) интервал между введениями должен составлять не менее 24 ч.

Эптаког-альфа (активированный) обеспечивает гемостаз за счет шунтирующих путей, т.е. в обход действия фактора VIII. Достоверных лабораторных критериев эффективности терапии не существует. Оценка результативности терапии базируется на достижении клинического эффекта.

Единица измерения активной субстанции эптаког-альфа (активированного) — миллиграммы.

При меноррагиях эптаког-альфа (активированный) вводится в дозе 90—120 мкг/кг массы тела, начиная с третьего дня кровотечения до полной его остановки.

При гемартрозах и гематомах мягких тканей лечение кровоизлияний начинается незамедлительно сразу после появления первых симптомов, эптаког-альфа (активированный) вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела каждые 3 ч до получения четких признаков клинического улучшения: исчезновения боли, восстановления подвижности сустава, уменьшения отека мягких тканей вокруг сустава, уменьшения размеров гематомы и ее плотности, восстановления пораженной функции, остановки кровотечения.

При экстракции зубов и малоинвазивных оперативных вмешательствах эптаког-альфа (активированный) вводится непосредственно перед операцией и сразу после нее при возникшем луночковом кровотечении в дозе 90 мкг/кг с интервалом 2 ч (не менее четырех введений) до получения четких признаков отсутствия кровотечения. В случае возникновения после операции рецидива кровотечения препарат вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела с интервалом 2 ч до полной остановки кровотечения.

При травмах головы, позвоночника, кровоизлиянии в головной или спинной мозг, желудочно-кишечном кровотечении и других кровоизлияниях, угрожающих жизни пациента, при подозрении на забрюшинную гематому эптаког-альфа (активированный) вводится в дозе 120 мкг/кг массы тела каждые два часа до полной остановки кровотечения.

Остановка кровотечения у больных с высоким уровнем антительного ответа (более 5 единиц Бетезда) достигается введением препарата эптаког-альфа (активированный) (уровень убедительности доказательства С). Дозы и режим введения эптаког-альфа (активированного) соответствуют введению препарата при низком титре ингибитора.

Лечение у детей проводится по схеме лечения взрослых.

4.5.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничение физических нагрузок. Не назначать препараты антиагрегирующего действия.

4.5.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальные требования отсутствуют.

4.5.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальные требования отсутствуют.

4.5.9 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и его законного представителя

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Дополнительная информация для пациента и его законного представителя приведена в приложениях В и Г.

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

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками гемофилии медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

4.5.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 5 и их характеристика представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Возможные исходы болезни Виллебранда при модели 5 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, ч	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Улучшение состояния	88	Прекращение кровотечения, исчезновение неврологической симптоматики, отсутствие болевого и компрессионного синдромов, восстановление функции органа	24	Продолжение по модели 4.5

Окончание таблицы 14

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, ч	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Отсутствие эффекта	11,999	Отсутствие клинических признаков остановки кровотечения, сохранение болевого синдрома, нарастания симптомов сдавления окружающих органов и тканей	24	Продолжение по модели 4.5 с изменением дозы и режима введения препаратов
Развитие ятрогенных осложнений	0,001	Появление осложнений, обусловленных проводимой терапией, например, развитие ДВС-синдрома, инфаркта миокарда, острый тромбоз и (или) эмболия, аллергическая реакция	Может возникать на любом этапе лечения	Переход к протоколу ведения больных с соответствующим заболеванием

4.5.12 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

5 Графическое, схематическое и табличное представление протокола

Не предусмотрено.

6 Мониторирование протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится на всей территории Российской Федерации.

Учреждение, ответственное за мониторирование данного протокола, назначают в установленном порядке.

Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторирование настоящего протокола, определяет учреждение, ответственное за мониторирование настоящего протокола. Медицинские учреждения информируют о включении в перечень по мониторированию протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов с болезнью Виллебранда в медицинских организациях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными данными при мониторировании являются:

- медицинская документация — карты пациента (см. приложение Д);
- тарифы на медицинские услуги;
- тарифы на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторировании протокола могут быть использованы истории болезни, амбулаторные карты пациентов, страдающих болезнью Виллебранда и иные документы.

Карты пациента (см. приложение Д) заполняют в медицинских учреждениях, определенных перечнем по мониторированию, ежеквартально в течение последовательных 10 дней третьей декады каждого первого месяца квартала (например, с 21 по 30 января) и передают в учреждение, ответственное за мониторирование, не позднее чем через 2 недели после окончания указанного срока.

Отбор карт, включаемых в анализ, осуществляют методом случайной выборки. Число анализируемых карт должно быть не менее 50 в год.

В анализируемые в процессе мониторинга показатели входят: критерии включения и исключения из протокола, перечни медицинских услуг обязательного и дополнительного ассортимента, перечни лекарственных средств обязательного и дополнительного ассортимента, исходы заболевания, стоимость выполнения медицинской помощи по протоколу и др.

6.2 Принципы рандомизации

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

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах и осложнениях, возникших в процессе диагностики больных, регистрируют в карте пациента (см. приложение Д).

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценку выполнения протокола проводят один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторировании.

Внесение изменений в протокол проводят в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок исключения пациента из мониторинга

Пациента считают включенным в мониторирование при заполнении на него карты пациента (см. приложение Д). Исключение из мониторирования проводится в случае невозможности продолжения заполнения карты (например, неявка на врачебный прием и др.).

В этом случае карту направляют в учреждение, ответственное за мониторирование, с отметкой о причине исключения пациента из протокола.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценку качества жизни пациента с болезнью Виллебранда при выполнении протокола осуществляют с помощью опросника EQ-5D (European Quality of Life Instrument) (приложение Е). Официальный сайт — gost.e-ecolog.ru

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Клинико-экономический анализ проводят согласно требованиям нормативных документов, принятых в установленном порядке.

6.8 Сравнение результатов

При мониторировании протокола ежегодно проводят сравнение результатов выполнения требований протокола, статистических данных (заболеваемости), показателей деятельности медицинских учреждений.

6.9 Порядок формирования отчета

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

Отчет представляет в Федеральный орган исполнительной власти учреждение, ответственное за мониторирование настоящего протокола. Материалы отчета хранятся не менее 5 лет. Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение А
(справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

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

Приложение Б
(справочное)

Типы болезни Виллебранда

Таблица А.1 — Дифференцирование типов болезни Виллебранда

Тип/подтип болезни Виллебранда	Прокоагулянтная активность фактора VIII	Антиген фактора Виллебранда	Ристоцетинкофакторная активность	Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином	Мультимерный анализ фактора Виллебранда
1	Снижена	Снижен	Снижена	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена
2*A*	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена значительно	Отсутствует или снижено	Отсутствуют большие и средние формы
2*B*	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена или норма	Повышена при низких концентрациях ристоцетина	Отсутствуют большие формы
2*M*	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена значительно	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена
2*N*	Снижена значительно	Норма	Норма	Норма	Мультимерная структура не нарушена
3	Снижена значительно	Резко снижен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует полностью

Приложение В
(справочное)

Памятка больному болезнью Виллебранда

Болезнь Виллебранда представляет собой наследственное заболевание системы гемостаза, которое характеризуется возникновением кровотечений различной локализации как спонтанных, так и после травм вследствие количественного или качественного нарушения синтеза фактора Виллебранда.

Болезнью Виллебранда страдают как мужчины, так и женщины. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, генетический риск для потомства составляет 50 % независимо от пола плода.

Геморрагический синдром может проявляться уже в детском возрасте и характеризуется частыми и продолжительными носовыми кровотечениями, подкожными кровоизлияниями. У некоторых больных возникают гемартрозы крупных суставов и гематомы. У женщин — обильные маточные кровотечения. Носовые, десневые кровотечения возникают спонтанно или после небольшой травмы. Кровотечения могут возникать после проведения оперативных вмешательств.

Наиболее характерным и специфическим симптомом при болезни Виллебранда являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов. Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых.

Своевременное полноценное специфическое лечение болезни Виллебранда позволяет остановить кровотечение и предотвратить развитие осложнений. Главное — быстро начать лечение.

Для больного болезнью Виллебранда важно постоянное наблюдение у врача. Следует помнить, что возникшее кровотечение усиливается после 2 — 3 ч после травмы. Этого достаточно, чтобы больной на дому ввел адекватную дозу концентратов дефицитных факторов и обратился к лечащему врачу.

Никогда не следует принимать аспирин и другие препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, они могут спровоцировать кровотечение. Всегда следует обсуждать с врачом-гематологом назначения других врачей.

Избегайте внутримышечных инъекций. Предпочтительнее введение лекарств внутривенно. При внутрикожном или подкожном введении препаратов необходимо ежедневно осматривать места инъекций и при выявлении отклонений обратиться к врачу. Если Вам предстоит профилактическая прививка — посоветуйтесь с врачом-гематологом.

Берегите зубы, ухаживайте за полостью рта и периодически наблюдайтесь у стоматолога. Удаление зубов — процедура травматичная и может вызвать сильное кровотечение.

Научитесь пользоваться препаратами для местной остановки кровотечений. При возникновении небольших ссадин, царапин, порезов Вы сможете сами себе оказать первую помощь, а в отдельных случаях и остановить кровотечение.

Всегда носите на цепочке или браслете информацию о своей болезни, чтобы при несчастном случае окружающие Вас люди могли легко узнать о ней.

Приложение Г
(справочное)

Памятка для законного представителя ребенка, больного болезнью Виллебранда

Болезнь Виллебранда представляет собой наследственное заболевание системы гемостаза, которое характеризуется возникновением кровотечений различной локализации как спонтанных, так и после травм вследствие количественного или качественного нарушения синтеза фактора Виллебранда.

Болезнью Виллебранда страдают как мужчины, так и женщины. Учитывая особенности наследования, генетический риск для потомства составляет 50 % независимо от пола плода.

Заболевание характеризуется возникновением кровоизлияний и длительных кровотечений различной локализации. Они являются следствием травм, даже минимальных. Нередко причина остается неизвестной, тогда принято говорить о спонтанном кровотечении или кровоизлиянии.

Наиболее частыми при болезни Виллебранда являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов (у женщин — маточные кровотечения). Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых.

Своевременная диагностика и полноценное специфическое лечение позволяют остановить кровотечение и предотвратить развитие осложнений. Главное — быстро начать лечение. Поскольку правильная оценка состояния ребенка требует квалифицированного специалиста, важно после оказания первой гемостатической помощи как можно быстрее проконсультироваться с врачом.

Поскольку некоторые лекарственные препараты влияют на систему свертывания крови, не давайте детям медикаменты, не проконсультировавшись со своим врачом. Избегайте внутримышечных инъекций. Однако помните, что профилактические прививки важны для ваших детей не меньше, чем для остальных. Особенно важно привить ваших детей от гепатита В и А.

Следите за тем, чтобы ребенок тщательно ухаживал за полостью рта и зубами, так как удаление зубов может привести к тяжелому кровотечению. Научитесь пользоваться препаратами для местной остановки кровотечений, чтобы оказать ребенку первую помощь.

Сохранять в тайне информацию о диагнозе ребенка — ваше неотъемлемое право. Однако для безопасности информируйте о диагнозе и необходимых мерах всех лиц, которые могут оставаться наедине с ребенком или будут участвовать в его активных играх в ваше отсутствие. Это позволит избежать тяжелых осложнений.

Следите за тем, чтобы ребенок всегда носил на цепочке или браслете информацию о своей болезни. Это поможет окружающим при несчастном случае легко узнать о заболевании.

Приложение Д
(справочное)

Форма карты пациента

Карта пациента

История болезни № _____

Наименование учреждения _____

Дата: начало наблюдения _____окончание наблюдения _____

Фамилия, инициалы _____возраст _____

Диагноз основной _____

Сопутствующие заболевания: _____

Модель пациента: _____

Объем оказанной нелекарственной медицинской помощи

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Отметка о выполнении (кратность)
	Диагностика	
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический	
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	
A09.05.193	Определение активности фактора IX	
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	
A09.05.227	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	
A12.05.038.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	
A12.05.038.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме	
A12.05.038.003	Коллагенсвязывающий тест	
A12.05.038.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII	
B01.001.01	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога первичный	
B01.028.01	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	
A11.05.001	Взятие крови из пальца	
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	

Код МУ	Наименование МУ	Отметка о выполнении (кратность)
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	
A03.20.003	Гистероскопия	
	Лечение	
B01.005.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	
A02.12.001	Исследование пульса	
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	
A02.01.001	Измерение массы тела	
A06.04.016	Рентгенография бедренного сустава	
A04.04.001	Ультразвуковое исследование суставов	
A06.04.017	Рентгенография голеностопного сустава	
B01.001.02	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный	
B01.028.02	Прием (осмотр-консультация врача-оториноларинголога) повторный	
B01.067.02	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга повторный	
B01.053.02	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	
B01.023.02	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	
B01.057.02	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга повторный	
B01.050.02	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	
A11.05.001	Взятие крови из пальца	
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	
B03.016.06	Анализ мочи общий	
A06.03.006	Рентгенография всего черепа в одной и более проекциях	
A09.05.194	Определение активности фактора VIII	
A12.05.038	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	
A12.05.053	Определение активности ингибиторов к фактору IX	
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	
A16.04.002	Терапевтическая аспирация содержимого сустава	
A16.08.006	Механическая остановка кровотечения (передняя и задняя тампонада носа)	
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	

Код МУ	Наименование МУ	Отметка о выполнении (кратность)
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	
A13.30.003	Психологическая адаптация	
A09.05.227	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	
A12.05.052	Определение активности ингибиторов к фактору VIII	
A06.03.002	Компьютерная томография головы	
A06.04.006	Рентгенография коленного сустава	
A06.04.004	Рентгенография локтевого сустава	
A06.04.015	Рентгенография плечевого сустава	
A25.05.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	
A03.20.003	Гистероскопия	
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	
A03.19.002	Ректороманоскопия	

Лекарственная помощь (указать применяемый препарат):_____
_____

Лекарственные осложнения (указать проявления):

Наименование препарата, их вызвавшего:_____
_____

Исход (по классификатору исходов):_____
_____

Информация о пациенте передана в учреждение, мониторирующее протокол:_____
_____
(наименование учреждения) (дата)

Подпись лица, ответственного за мониторирование протокола в медицинском учреждении. _____

Полнота выполнения обязательного перечня немедикаментозной помощи	Да	Нет	Примечание
Выполнение сроков оказания медицинских услуг	Да	Нет	
Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	Да	Нет	
Соответствие лечения требованиям Протокола по срокам/продолжительности	Да	Нет	

Комментарии:

_____ (дата)	_____ (подпись)

Приложение Е
(справочное)

Опросник EQ-5D
(European Quality of Life Instrument)
(http://gs1.q4matics.com/EuroqolPublishWeb/)

Данный опросник направлен на выявление Вашего отношения к своему здоровью. В опроснике перечислены различные состояния здоровья, в которых можете находиться Вы. Мы просим Вас отметить, насколько эти состояния были бы тяжелы для Вас лично. В данном опроснике нет правильных или неправильных ответов; нас интересует только Ваше личное мнение.

Прежде всего, мы просим Вас оценить свое состояние здоровья на сегодня.

Ниже дано пять вопросов, направленных на оценку состояния вашего здоровья. Отвечая на каждый вопрос, галочкой в квадратике слева отметьте, какой из вариантов лучше всего описывает ваше состояние здоровья сегодня (отметьте только один пункт).

Передвижение в пространстве

☐ У меня нет проблем с передвижением в пространстве.

☐ У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве.

☐ Я прикован к кровати.

Самообслуживание

☐ У меня нет проблем с самообслуживанием.

☐ У меня есть некоторые проблемы при мытье или одевании.

☐ Я не могу сам мыться или одеваться.

Повседневная активность

☐ У меня нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга).

☐ У меня есть некоторые проблемы с выполнением повседневных дел.

☐ Я не могу выполнять повседневные дела.

Боль и дискомфорт

☐ Я не чувствую боли и дискомфорта.

☐ У меня есть сейчас небольшая боль или дискомфорт.

☐ Меня мучает боль или дискомфорт.

Тревога и депрессия

☐ Я не чувствую тревоги и депрессии.

☐ У меня есть сейчас небольшая тревога или депрессия.

☐ У меня есть выраженная тревога или депрессия.

Ваше состояние здоровья сегодня по сравнению с тем, каким оно было год назад:

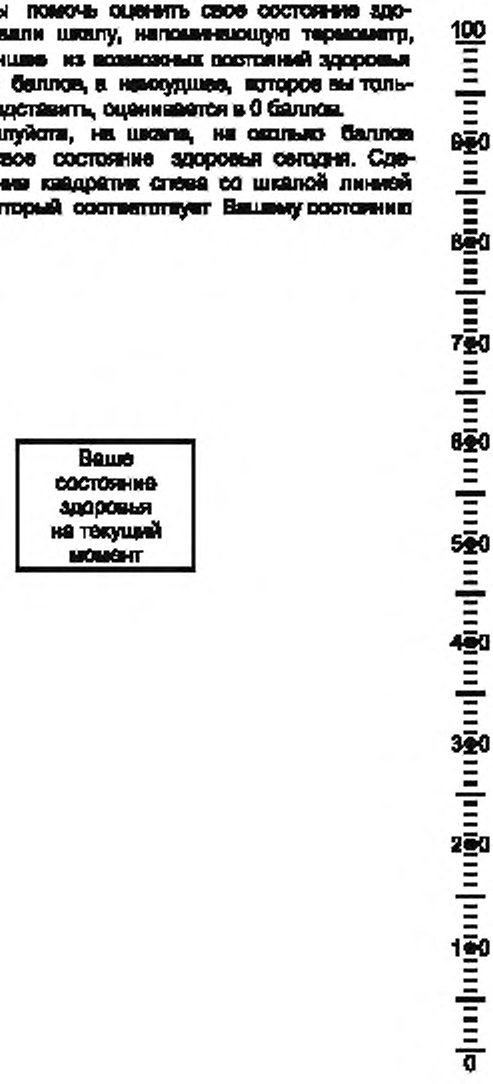
☐ Улучшилось.

☐ Не изменилось.

☐ Ухудшилось.

Для того, чтобы помочь оценить свое состояние здоровья, мы нарисовали шкалу, напоминающую термометр, на которой наилучшее из возможных состояний здоровья оценивается в 100 баллов, а наихудшее, которое вы только можете себе представить, оценивается в 0 баллов.

Отметьте, пожалуйста, на шкале, на сколько баллов Вы оцениваете свое состояние здоровья сегодня. Сделайте это, соединив квадратик слева со шкалой линией на том уровне, который соответствует Вашему состоянию здоровья.



Приложение Ж
(справочное)

Информированное согласие больного на проведение профилактического лечения

Я, _____,
(Фамилия, имя, отчество)

согласен на участие в программе профилактического лечения концентратами факторов свертывания крови. О возможных побочных реакциях и результатах лечения предупрежден(а). О необходимости соблюдать график наблюдения и лабораторных обследований предупрежден.

Я владею техникой венопункций и введения препарата или готов пройти курс обучения вышеуказанной технике в _____* _____.

Я согласен, что мое участие в программе профилактического лечения накладывает на меня следующие обязанности:

- проходить все необходимые лабораторные обследования;
- профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача,
- ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться в _____* _____,
работающий круглосуточно.

В случае невыполнения моих обязанностей, врачебных рекомендаций или обследований мое участие в программе профилактического лечения будет прекращено.

_____ «___»_____г.
(подпись)

* Наименование, адрес и телефон медицинской организации.

Приложение И
(справочное)

Добровольное информированное согласие законного представителя ребенка, больного болезнью Виллебранда, на проведение профилактического лечения

Я, _____,
(Фамилия, имя, отчество, степень родства или статус)

согласен на участие моего ребенка _____ в программе профилактического лечения концентратами факторов свертывания крови. О возможных побочных реакциях и результатах лечения предупрежден(а). О необходимости соблюдать график наблюдения и лабораторных обследований предупрежден(а).

Я имею возможность вводить этот препарат по месту жительства и ознакомлен(а) с правилами его введения.

Я информирован(а) о необходимости.

- своевременно проходить все необходимые лабораторные обследования;
- профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача;
- ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться в _____* _____,
работающий круглосуточно.

Я информирован(а), что в случае невыполнения этих требований имеется значительный риск развития у моего ребенка тяжелых осложнений.

_____ «___»_____г.
(подпись)

* Наименование, адрес и телефон медицинской организации.

Приложение К
(справочное)

Добровольное информированное согласие больного на проведение домашнего лечения

Я, _____,
(Фамилия, имя, отчество)

согласен на участие в программе домашнего лечения концентратами факторов свертывания крови. О возможных побочных реакциях и результатах лечения предупрежден(а). О необходимости соблюдать график наблюдения и лабораторных обследований предупрежден(а).

Я владею техникой венопункций и введения препарата или готов пройти курс обучения вышеуказанной технике в _____* _____.

Я согласен, что мое участие в программе домашнего лечения накладывает на меня следующие обязанности:
- проходить все необходимые лабораторные обследования;
- профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача,
- ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта, немедленно обращаться в _____* _____, работающий круглосуточно.

В случае невыполнения моих обязанностей, врачебных рекомендаций или обследований мое участие в программе домашнего лечения будет прекращено.

_____ «___»_____г.
(подпись)

* Наименование, адрес и телефон медицинской организации.

Приложение Л
(справочное)

Протокол внутривенного введения факторов свертывания крови (пример)

ПРОТОКОЛ

внутривенного введения факторов свертывания крови за _____200____ года

Фамилия, инициалы больного_____ Масса_____(кг)
Дата рождения_____Тел._____ Диагноз_____

Дата и время обострения	Характер обострения	Дата и время введения концентрата	Наименование препарата, серия	МЕ фактора	Клинический эффект (время наступления улучшения и его проявления — уменьшение боли, объема кровоизлияния и др.)	Подпись больного
01.01.01 14.45	Носовое кровотечение	01.01.01 15.00		2 × 500	15.45 — прекращение кровотечения	

Подпись лечащего врача

ВНИМАНИЕ!
Вводить концентраты факторов свертывания крови необходимо в самом начале кровоизлияния!

Подпись пациента

Приложение М
(справочное)

Форма паспорта пациента с болезнью Виллебранда

Паспорт пациента с болезнью Виллебранда

Ф
о
т
о

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Год рождения _____

Дом. адрес _____

_____

Тел. _____

Владелец настоящего документа страдает пониженной свертываемостью крови, получает внутривенные инъекции препаратами крови.

При нем могут быть медицинские препараты и инструменты для внутривенного введения антигемофильных препаратов.

Дата выдачи _____

Срок действия: *бессрочно*

Подпись врача

_____

Наименование и печать медицинской организации

ТРЕБУЕТСЯ СРОЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ.
НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ АСПИРИН
НЕЛЬЗЯ ДЕЛАТЬ ВНУТРИМЫШЕЧНЫЕ ИНЪЕКЦИИ

Просим оказывать всяческое содействие!

Тип болезни Виллебранда _____

_____

Уровень фактора
Резус-фактор
Группа крови
Наличие ингибитора

ПРИ НЕСЧАСТНОМ СЛУЧАЕ ЭКСТРЕННО

- *обеспечить внутривенное переливание* антигемофильных препаратов
- *доставить в ближайшую медицинскую организацию* (всегда предпочтителен перевод больного в специализированную клинику)
- *позвонить по тел.:* _____ для экстренной медицинской консультации

ПАСПОРТ
больного БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

Библиография

[1] Международная статистическая классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения, 1994)

[2] Номенклатура работ и услуг в здравоохранении (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2004)

УДК 616-08:006.354 ОКС 11.160 Р24 ОКП 94 4000

Ключевые слова: протоколы ведения больных, болезнь Виллебранда, модель пациента, диагностика, лечение, медицинские услуги

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *В.И. Варенцова*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 29.12.2008. Подписано в печать 18.02.2009. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал. Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 4,50. Тираж 116 экз. Зак. 95.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru »@gostinfo.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru