

Дата получения: 26 апреля 2021 г. | Дата пересмотра: 29 июня 2021 г. | Дата принятия: 7 июля 2021 г.  
ИЦО: 10.1111/hae.14379

**ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ****Женщины с геморрагическими заболеваниями**

# Европейские принципы по уходу за женщинами и девочками с наследственными геморрагическими заболеваниями

Карин ван Гален (Karin van Galen)<sup>1</sup>  | Мишель Лавин (Michelle Lavin)<sup>2</sup>  | Ная Скау-Расмюсс (Naja Skouw-Rasmussen)<sup>3</sup> |

Катхелейн Фисер (Kathelijne Fischer)<sup>1</sup>  | Деклан Ноне (Declan Noone)<sup>4</sup>  | Дебра Поллард (Debra Pollard)<sup>5</sup> |

Эвелине Маусер-Бюнсотен (Eveline Mauser-Bunschoten)<sup>1</sup> | Кэте Кхайр (KateKhair)<sup>6</sup>  | Кейт Гомез (Keith Gomez)<sup>5</sup>  | Эллен ван Лон (Ellen van Loon)<sup>7</sup> |

Кэтрин Н. Багот (Catherine N. Bagot)<sup>8</sup> | Петра Элфвинге (Petra Elfvinge)<sup>9</sup> | Роселине д'Уарон (Roseline d'Oiron)<sup>10</sup>  |

Резан Абдул-Кадир (Rezan Abdul-Kadir)<sup>11</sup>  | от имени Европейского консорциума гемофилии (ЕНС) и Европейской ассоциации гемофилии и сопутствующих расстройств (ЕАНАД)

<sup>1</sup> Van Creveldekliniek, University Medical Center Utrecht, University Utrecht, Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup> Irish Centre for Vascular Biology, School of Pharmacy and Biomedical Sciences, RCSI, Dublin and National Coagulation Centre, St. James' Hospital, Dublin, Ireland

<sup>3</sup> European Haemophilia Consortium, Brussels, Belgium

<sup>4</sup> President, European Haemophilia Consortium, Brussels, Belgium

<sup>5</sup> Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>6</sup> Director of Research, Haemnet, London, UK

<sup>7</sup> Department of Psychology, UZ Leuven, Leuven, Belgium

<sup>8</sup> Department of Haematology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

<sup>9</sup> Department of Haematology, Karolinska University, Stockholm, Sweden

<sup>10</sup> Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, APHP Paris Saclay-Hopital Bicetre and Inserm, U 1176 Le Kremlin Bicetre, France

<sup>11</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free London NHS Foundation Trust and Institute for Women's Health, University College London, London, UK

Для корреспонденции

Karin van Galen, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Почтовый адрес: P. D. Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands.

Эл. почта: [k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl](mailto:k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl)

**Аннотация**

**Введение:** Несмотря на повышение уровня осведомленности о проблемах, с которыми сталкиваются женщины и девочки с наследственными геморрагическими заболеваниями (ЖДГЗ), стандарты по уходу отсутствуют, а диагностика и лечение геморрагических заболеваний у женщин и девочек

Это — статья с открытым доступом, предоставляемая на основании [публичной лицензии Creative Commons «С указанием авторства — Некоммерческая — Без производных»](#), разрешающей свободное использование и распространение на любом носителе при условии того, что оригинальное произведение упоминается надлежащим образом, статья не используется в коммерческих целях и не подвергается никаким изменениям или модификациям.

© 2021 Авторы. Haemophilia, под издательством John Wiley & Sons Ltd.

в разных странах Европы сильно расходятся. Мы стремились к разработке практических принципов по уходу с целью стандартизации ухода за ЖДГЗ в европейских центрах по лечению гемофилии и в центрах комплексного лечения (ЦЛГ/ЦКЛ).

**Методы:** В рамках процесса совместной разработки, которому содействовала Европейская ассоциация гемофилии и сопутствующих расстройств, состоялись четыре многопрофильные встречи с поставщиками медицинских услуг (ПМУ), обладающими опытом ухода за ЖДГЗ, а также представителями Европейского консорциума гемофилии при консультациях с пациентами и поставщиками медицинских услуг в европейском сообществе гемофилии. Для сверки позиций создатели также обращались к соответствующим медицинским обществам за пределами Европы.

**Результаты:** Мы разработали десять принципов по уходу за ЖДГЗ, которые подчеркивают важность и преимущества централизованного, многопрофильного, комплексного и ориентированного на семью подхода к оказанию помощи ЖДГЗ и наблюдению за ними на всех этапах жизни. Эти принципы по уходу акцентируют важность равного доступа и качественного ухода для всех лиц, страдающих ГЗ, вне зависимости от пола. Свою поддержку выразило большое количество медицинских обществ за пределами Европы.

**Заключения:** Десять принципов по уходу за ЖДГЗ являются результатом циклического процесса, в котором принимали участие заинтересованные стороны, при поддержке соответствующих мировых медицинских обществ. Настоящие принципы по уходу могут послужить основой при диагностике и комплексном наблюдении за ЖДГЗ, а также улучшить осведомленность об уникальных сложностях, с которыми им приходится сталкиваться. Они предлагают модель для ЦЛГ/ЦКЛ при оказании равного ухода для всех ЖДГЗ, как в собственных, так и в других медицинских учреждениях. Целью осуществления настоящих принципов является оказание положительного воздействия на здоровье, благополучие и качество жизни ЖДГЗ.

#### **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

геморрагическое заболевание, обильное менструальное кровотечение, послеродовое кровотечение и репродукция, беременность, принципы по уходу, женщины

## 1 | ВСТУПЛЕНИЕ

Уход за лицами с ГЗ, в центре внимания которого изначально были мужчины, страдающие гемофилией, со временем стал охватывать широкий спектр расстройств, таких как болезнь фон Виллебранда, редко встречающийся дефицит факторов, нарушения тромбоцитов и другие редкие геморрагические заболевания. Это означает, что все больше женщин и девочек с геморрагическими заболеваниями могут получить диагноз и необходимое лечение. Эволюция ухода ставит сложные задачи как перед пациентами, так и перед центрами по лечению гемофилии и центрами комплексного лечения (ЦЛГ/ЦКЛ). Для множества уникальных сложностей, с которыми сталкиваются ЖДГЗ, в настоящее время решения предлагаются не во всех ЦЛГ/ЦКЛ.

В среднем у одной из пяти женщин, обращающихся к гинекологу с жалобами на обильное менструальное кровотечение, ГЗ является первопричинным заболеванием.<sup>1,2</sup> Тем не менее, недостаточная диагностика ГЗ остается крайне распространенным явлением, а средняя задержка в постановке диагноза для женщин и девочек составляет 8—16 лет.<sup>3-6</sup> Выявление носителей гемофилии является недостаточным, генетические исследования зачастую проводятся с опозданием (средний возраст составляет 30 лет), а 31 % женщин не подозревают, что являются носителями, несмотря на известный семейный анамнез.<sup>7,8</sup> Наоборот, среди носителей гемофилии (НГ), включенных в базу данных, статус носителя с материнской стороны был установлен в 94 % случаев беременности до зачатия, что подчеркивает важность выявления и регистрации ЖДГЗ.<sup>9</sup>

Лечение ЖДГЗ до сих пор является недостаточным, а нынешний подход к тактике лечения при родах не снижает риск послеродового кровотечения. Несмотря на доступность специализированного ухода в ЦЛГ/ЦКЛ, свыше 70 % беременных НГ не были направлены в ЦЛГ до родов.<sup>9-13</sup> Известно, что НГ более подвержены спонтанному кровотечению и повышенному риску длительного кровотечения после хирургического вмешательства, удаления зубов, тонзиллэктомии. Все это указывает на недостаточность превентивных мер.<sup>14,15</sup> Обильное менструальное кровотечение (ОМК) является большой проблемой, на которую регулярно жалуются ЖДГЗ, страдающие различными формами ГЗ, препятствующими нормальной жизни. Необходимо усовершенствовать тактику лечения, четко основанную на опыте ЖДГЗ.<sup>16-18</sup>

Помимо физического здоровья ГЗ могут оказывать отрицательное воздействие на социальную активность и сексуальные отношения. Диагноз ГЗ может в значительной мере повлиять на решение ЖДГЗ заводить детей.<sup>16</sup> Такие женщины чаще рискуют столкнуться с психологическими проблемами в связи с симптомами и/или повышенным риском для своих детей.<sup>19</sup> Открытый разговор об ОКМ с медицинскими работниками (МР) и даже близкими членами семьи часто затрудняют предрассудки, связанные с менструациями.<sup>4</sup> Активное вовлечение МР, уделение внимания сопутствующим психологическим проблемам являются необходимыми мерами для улучшения ухода за ЖДГЗ.<sup>17,20,21</sup>

Целью настоящего многопрофильного совместного проекта является разработка европейских принципов по уходу за ЖДГЗ, которые могли бы послужить точкой отсчета при диагностике и

комплексном лечении, а также основой для ЦЛГ/ЦКЛ в оказании равного ухода для всех ЖДГЗ, как в собственных, так и в других медицинских учреждениях.

## 2 | МЕТОДЫ

Настоящие принципы по уходу являются совместной инициативой многопрофильной рабочей группы, посвященной женщинам и ГЗ, Европейской ассоциации гемофилии и сопутствующих расстройств (ЕАНAD) и Европейского консорциума гемофилии (ЕНС). Процесс совместной разработки состоял из четырех многопрофильных встреч с поставщиками медицинских услуг (ПМУ), обладающих опытом ухода за ЖДГЗ, а также представителями пациентов при ЕНС при консультациях с более широким кругом пациентов и ПМУ в европейском сообществе гемофилии (Рис. 1). Принципы по уходу разработаны с целью дополнения и усовершенствования существующей клинической практики в ЦЛГ/ЦКЛ и обеспечения оптимального качества ухода за ЖДГЗ, включая вовлечение пациентов в этот процесс. Мы стремились к тому, чтобы заявления и тексты заявлений были всегда актуальными, максимально недискриминационными и предлагали бы четкие рекомендации для клинической практики ЦЛГ/ЦКЛ во всем мире.



**РИС. 1** Схема совместной разработки принципов по уходу за ЖДГЗ. Сокращения: ПУ — принципы по уходу; ЕАНАД — Европейская ассоциация гемофилии и сопутствующих расстройств; ЕНС — Европейский консорциум гемофилии; ЕАНАД 2021 — онлайн-конференция ЕАНАД в 2021 г.

В состав многопрофильной европейской группы вошло 6 гематологов, 1 детский гематолог, 3 медсестры, ухаживающие за пациентами, страдающими гемофилией, 1 директор исследований, 1 акушер-гинеколог, 1 пациент/представитель пациента и 1 психолог. После разработки проектов заявлений авторы обратились за обратной связью ко всему сообществу ЕАНАД и 10—15 входящим в сообщество женщинам и девочкам с ГЗ. Консультации с настоящими заинтересованными сторонами проводились путем онлайн-опроса с просьбой оценить исчерпаемость каждого заявления/предоставить обратную связь. С учетом 51 ответа, включая 5 ответов от ЖДГЗ, в принципы по уходу были внесены поправки. С настоящими документами можно ознакомиться по запросу в ЕАНАД и с разрешения соответствующего автора. Кроме того, перед завершением разработки принципов по уходу они были пересмотрены в ЕНС. Разработанные принципы по уходу были переданы на рассмотрение и одобрение следующими международными обществами: Фонд геморрагических заболеваний у женщин и девочек (the Foundation for Women and Girls with Blood Disorders, США), Национальный фонд гемофилии (National Hemophilia Foundation, США), Комитет по вопросам женского здоровья, связанным с тромбозом и гемостазом, Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis), Комитет наследственных геморрагических заболеваний у женщин при Всемирной федерации гемофилии (the World Federation of Hemophilia Women Inherited Bleeding Disorders Committee, WFH WIBD) и Консультативный медицинский совет при Всемирной федерации гемофилии (WFH Medical Advisory Board). Кроме того, принципы по уходу представлены во время онлайн-конференции

ЕАНАД 2021 в качестве эл. плаката, а 9 марта 2021 г. была проведена дискуссия, в которой могли принимать участие как пациенты, так и ПМУ (> 80 участников). По результатам этих мероприятий были внесены окончательные поправки в принципы по уходу.

**ТАБЛИЦА 1** 10 европейских принципов по уходу за наследственными ЖДГЗ

1. Равный доступ и качественный уход для всех лиц, страдающих ГЗ, вне зависимости от пола
2. Своевременная и точная диагностика геморрагических заболеваний у женщин и девочек
3. Осведомленность о дополнительных вызовах, с которыми сталкиваются ЖДГЗ на протяжении всей жизни
4. Комплексный уход в рамках ориентированного на семью подхода
5. Вовлечение в многопрофильную команду специального акушера и гинеколога
6. Просвещение ЖДГЗ и членов их семей по вопросам менструального цикла и управления им
7. Раннее распознавание и оптимальное управление обильным менструальным кровотечением
8. Консультирование перед зачатием и доступность пренатальной диагностики
9. Предоставление комплексного пациент-ориентированного плана мероприятий в течение всей беременности и в послеродовой период
10. Включение ЖДГЗ в реестры, клинические исследования и инновации

### 3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

10 европейских принципов по уходу за ЖДГЗ приведены в таблице 1 и объяснены ниже. Приведена инфографика (таблица 2). Все 2.

#### 3.1 | 1-й принцип по уходу. Равный доступ и качественный уход для всех лиц, страдающих ГЗ, вне зависимости от пола

Использование термина «гемофилия» в наименовании центра может отвлекать от других ГЗ, которые встречаются чаще и могут оказывать более серьезное воздействие на женщин и девочек. В настоящее время уход за ЖДГЗ стандартизирован в недостаточной мере. Исследование, в котором принимало участие 59 европейских ЦЛГ, показало, что в 58 % из них не предлагаются услуги совместных гинекологических и гематологических клиник, а в 42 % отсутствуют стратегии по управлению ОМК.<sup>22</sup> Нехватка опыта и установленных алгоритмов ухода за ЖДГЗ являются причиной таких расхождений. ЖДГЗ нуждаются в уходе как в связи со специфическими женскими, так и с общими симптомами кровотечений.

Для обеспечения равного и улучшенного доступа к услугам ЦЛГ необходимо в рамках общего обучения медицинских работников подчеркивать, что ГЗ не ограничиваются мужчинами или гемофилией, а также просвещать о симптомах кровотечения, в особенности специфически женского кровотечения, с целью более эффективного распознавания и раннего направления к специалистам. После постановки диагноза ЦЛГ/ЦКП должны предоставлять доступ к надлежащему комплексному уходу, лечению и консультациям.

**ТАБЛИЦА 2** Сводка предлагаемых действий, направленных на претворение в жизнь каждого принципа по уходу

Принцип по уходу	Действия по претворению в жизнь
1. Равный доступ и качественный уход для всех лиц, страдающих ГЗ, вне зависимости от пола	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечить доступ к уходу как при специфически женских, так и общих симптомах кровотечения</li> <li>• Надлежащий многопрофильный уход, лечение, консультирование</li> </ul>
2. Своевременная и точная диагностика геморрагических заболеваний у женщин и девочек	<p><u>Ускорить направление к специалистам</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Просвещение общества и ПМУ о нормальном и аномальном кровотечении <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Основной упор на педиатров, семейных врачей (СВ), гинекологов, оториноларингологов (ЛОР), стоматологов и пациентских организаций (ПО)</li> </ul> </li> <li>• Четкая процедура и критерии выдачи направлений</li> </ul> <p><u>Оценка</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вовлечение экспертов в области гематологии в процесс обследования и оценки гемостаза</li> <li>• Использование стандартизированного инструмента оценки кровотечения (ИОК) для определения фенотипа</li> </ul> <p><u>ЦЛГ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системный подход к выявлению и обследованию женщин-носителей</li> <li>• Регистрация ЖДГЗ с соответствующей регистрацией НГ</li> </ul>
3. Осведомленность о дополнительных вызовах, с которыми сталкиваются ЖДГЗ на протяжении всей жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Образование — ЖДГЗ и ПМУ</li> <li>• Психологическая помощь при симптомах кровотечения <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Оптимизировать качество жизни, участие в профессиональной/образовательной и спортивной деятельности, сексуальную и репродуктивную функцию</li> </ul> </li> <li>• Усовершенствованное управление болезнью <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Расширение возможностей ЖДГЗ</li> <li>○ Более эффективная самопомощь</li> <li>○ Индивидуальные планы лечения</li> <li>○ Отказ от ненужных хирургических интервенций</li> </ul> </li> </ul>
4. Комплексный уход в рамках ориентированного на семью подхода	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Каждый контакт с пациентом представляет возможность установления других имеющих предрасположенность/являющихся носителями членов семьи</li> <li>• Предоставление ориентированного на семью подхода к обучению</li> <li>• Плавный переход от ухода за подростками к медицинским услугам, предоставляемым взрослым</li> </ul>
5. Вовлечение в многопрофильную команду специального акушера и гинеколога	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более эффективная коммуникация между ПМУ и ЖДГЗ</li> <li>• Многопрофильные планы управления, клинические протоколы</li> <li>• Индивидуальные пациент-ориентированные планы мероприятий по уходу</li> </ul>
6. Просвещение ЖДГЗ и членов их семей по вопросам менструального цикла и управления им	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медицинские общества и пациентские организации одобрили образовательные программы, принятые на местном уровне ЦЛГ/ЦКП</li> <li>• Соответствующая возрасту и учитывающая культурные особенности письменная информация</li> <li>• Помощь в самооценке и самопомощи</li> <li>• Запланированные стратегии по предотвращению аномального кровотечения и предоставлению немедленного доступа к уходу</li> </ul>
7. Раннее распознавание и оптимальное управление обильным менструальным кровотечением	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осведомленность о повышенном риске ОМК во время первых менструаций и перименопаузы</li> <li>• Регулярная и стандартизированная оценка кровопотери во время менструаций и уровней железа</li> <li>• Четкая процедура диагностики и лечения ОМК с оказанием персонализированного лечения</li> </ul>
8. Консультирование перед зачатием и доступность пренатальной диагностики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексное и своевременное консультирование до зачатия (контрольные списки)</li> <li>• Предлагаются варианты пренатальной диагностики, обсуждаются вопросы безопасности (протоколы)</li> </ul>

9. Предоставление комплексного пациент-ориентированного плана мероприятий в течение всей беременности и в послеродовой период

- Четкие планы родов и протоколы управления
- Вовлечение пациентки и партнера
- Оценка статуса свертывания крови и уровней железа
- Осведомленность и просвещение по вопросам первичного и вторичного послеродового кровотечения и его предвидение
- Предвидение рисков кровотечения у новорожденных

10. Включение ЖДГЗ в реестры, клинические исследования и инновации

- Единые, установленные на международном уровне критерии оценки данных
- Включение ЖДГЗ, а также специфически женских критериев оценки данных в базы данных
- Различающаяся по половому признаку фармакологическая бдительность и создание лекарств
- Активное включение ЖДГЗ в цели и планы клинических исследований

Сокращения: ИОК — инструмент оценки кровотечения; ЛОР — оториноларинголог; СВ — семейный врач; НГ — носитель гемофилии; ПМУ — поставщик медицинских услуг; ОМК — обильное менструальное кровотечение; ЦЛГ/ЦКЛ — центр по лечению гемофилии/центр комплексного лечения; ГОВМК — графическая оценка величины менструальной кровопотери; ПО — пациентская организация; ПУ — принципы по уходу; ПК — послеродовое кровотечение; КЖ — качество жизни; ЖДГЗ — женщины и девочки с геморрагическими заболеваниями.



**ЕВРОПЕЙСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПО УХОДУ ЗА ЖЕНЩИНАМИ И ДЕВОЧКАМИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Женщины и девочки с геморрагическими заболеваниями (ЖДГЗ) сталкиваются с уникальными вызовами. С целью оптимизации диагностики, ухода и наблюдения за ЖДГЗ рабочей группой, посвященной женщинам и ГЗ при EAHAD были разработаны следующие принципы по уходу:**



 <p>Равный доступ и качественный уход для всех лиц, страдающих ГЗ, вне зависимости от пола</p>	 <p>Своевременная и точная диагностика геморрагических заболеваний у женщин и девочек</p>	 <p>Осведомленность о дополнительных вызовах, с которыми сталкиваются ЖДГЗ на протяжении всей жизни</p>	 <p>Комплексный уход в рамках ориентированного на семью подхода, включающего ЖДГЗ</p>	 <p>Вовлечение в многопрофильную команду специального акушера и гинеколога</p>
 <p>Просвещение ЖДГЗ и членов их семей по вопросам менструального цикла и управления им</p>	 <p>Раннее распознавание и оптимальное управление обильным менструальным кровотечением</p>	 <p>Консультирование перед зачатием и доступность пренатальной диагностики</p>	 <p>Предоставление комплексного пациент-ориентированного плана мероприятий в течение всей беременности и в послеродовой период</p>	 <p>Включение ЖДГЗ в реестры, клинические исследования и инновации</p>



ЭТИ ПРИНЦИПЫ ПО УХОДУ ПРЕДЛАГАЮТ ОСНОВУ ДЛЯ ЦЕНТРОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ С ЦЕЛЬЮ ОКАЗАНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗДОРОВЬЕ, БЛАГОПОЛУЧИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖДГЗ.



РИС. 2 Инфографика с установленными десятью принципами по уходу за ЖДГЗ

**3.2 | 2-й принцип по уходу. Своевременная и точная диагностика геморрагических заболеваний у женщин и девочек**

В результате значительных задержек в постановке диагноза, характерного для большинства ГЗ, невозможно обеспечить точное управление течением заболевания, особенно у ЖДГЗ.<sup>3,6,23</sup> ОМК может быть сигнальным симптомом, в особенности у подростков.<sup>24</sup> Препятствия к раннему выявлению болезни связаны с недостаточным распознаванием симптомов, отсутствием системного обследования семьи, нормализацией симптомов кровотечения в семьях со случаями ГЗ и недостаточной осведомленностью ПМУ о влиянии ГЗ.<sup>16,18,25</sup>

Несмотря на высокую частоту симптомов кровотечения НГ часто выявляются с опозданием, даже после наступления беременности с потенциальными неблагоприятными последствиями для новорожденного.<sup>7,8,14,15</sup> НГ с факторами свертывания VIII или IX в объеме < 0,40 МЕ/мл, подлежат регистрации и наблюдению в качестве больных гемофилией. С кровотечениями могут столкнуться и НГ, концентрация VIII/IX у которых составляет >0,40 МЕ/мл, что связано с ухудшением

КЖ.<sup>14,15,26-28</sup> В соответствии с вновь предложенной номенклатурой НГ носитель гемофилии с клиническими симптомами заболевания является отдельной категорией НГ с фенотипом кровотечения, близким к фенотипу женщин и девочек с легкой, средней или тяжелой гемофилией.<sup>29</sup>

Активное обследование и регулярное обновление семейного анамнеза являются необходимыми мерами поощрения надлежащей диагностики и направления к специалистам. В семьях, в анамнезе которых имеются ГЗ, оценка соответствующего фактора свертывания и фенотипа кровотечения должны осуществляться в раннем детстве, наряду с просвещением членов семьи (принципы по уходу 3 и 4), и повторно проводиться до первых месячных (принципы по уходу 6 и 8). В случае установления каузативной мутации всем имеющим предрасположенность лицам/носителям должно быть предложено медико-генетическое консультирование и обследование, как правило, в старшем подростковом возрасте (когда они уже способны осознать возможные последствия). В важных с клинической точки зрения случаях генетические исследования также могут проводиться у детей (принцип по уходу 8).<sup>30</sup>

Необходимо улучшать общую осведомленность пациентов и ПМУ, включая педиатров, семейных врачей, зубных врачей и

									
Этап развития	Младенчество/детство	Отрочество	Юношеский возраст	Зачатие (период перед зачатием)	Беременность	Роды	Кормление грудью	Средний/поздний/ранний/пожилой возраст	Менопауза
Потребности и в образовании	Обследование уровней фактора свертывания Симптомы кровотечения Закрепление многопрофильной команды (МК)	Нормальный менструальный цикл Сексуальное просвещение Симптомы железодефицита (А) Генетическое обследование	ГОВМК ОМК Кровотечение во время овуляции Гормональное подавление Наследственность	Медико-генетическое консультирование Предпочтения, включая предимплантационную генетическую диагностику (ПГД) Современные перспективы лечения	Пренатальная диагностика (ПД) Многопрофильный план родов	Первичное/вторичное послеродовое кровотечение (ПК) 10(A) симптомов	Безопасное применение транексаминовой кислоты (ТК) Контрацепция/гормональное подавление	ГОВМК ОМК Возможность и лечения в зависимости от предпочтений в вопросах деторождения	Гормональное подавление Вклад гинеколога

**РИС. 3** Потребности в образовании по вопросам дополнительных вызовов, с которыми сталкиваются ЖДГЗ. Сокращения: ЖДГЗ — женщины и девочки с геморрагическими заболеваниями; ОМК — обильное менструальное кровотечение; ГОВМК — графическая оценка величины менструальной кровопотери; ПД — пренатальная диагностика; ПГД — предимплантационная генетическая диагностика; МК (К) — многопрофильная (команда); ЖД (А) — железодефицит (анемия); ПК — послеродовое кровотечение; ТК — транексаминовая кислота; Г — гинеколог

гинекологов, по вопросам ЖДГЗ. С целью просвещения общества и медицинских обществ о симптомах аномального кровотечения (принцип по уходу 7), наследственности (принцип по уходу 8), оценке риска кровотечения, надлежащих лабораторных исследований и критериев направления в ЦЛГ необходимо взаимодействие ПО и ЦЛГ/ЦКЛ. Установленные протоколы диагностики и инструменты (само-)оценки кровотечения могут сократить задержки.<sup>31,32</sup>

### 3.3 | 3-й принцип по уходу. Осведомленность о дополнительных вызовах, с которыми сталкиваются ЖДГЗ на протяжении всей жизни

Кроме общих симптомов кровотечения, таких как кровотечение из носа, десен, суставов и послеоперационное кровотечение, ЖДГЗ могут сталкиваться с дополнительными специфически женскими сложностями (рис. 3). Обильное и/или длительное кровотечение может сопутствовать менструациям, особенно первым, перименопаузе, овуляции, выкидышу, прерыванию беременности и родам. Самым распространенным является ОМК (принцип по уходу 7).<sup>16</sup>

Пациентки и ПМУ не всегда могут знать степень и тяжесть ОМК, что может стать причиной осложнений, а в запущенных случаях и смерти.<sup>33</sup> Кровотечение во время овуляции, хоть и нечастое, должно наводить на мысли о фоновых ГЗ. При отсутствии раннего диагноза развившийся гемоперитонеум может потребовать срочной операции или даже оофорэктомии, что может негативно сказаться на детородной функции.<sup>34</sup> Наследственный характер коагулопатий еще больше осложняет процесс принятия решения о продлении рода, а также управление родами (принципы по уходу 8 и 9).

Наблюдение за ЖДГЗ должно осуществляться в ЦЛГ, просвещение ПМУ и пациентов в которых является существенным для предотвращения и лечения специфически женских осложнений кровотечения. Первым шагом на пути к улучшению ухода за ЖДГЗ является план лечения, включая карту неотложной помощи, распространенной среди мужчин, страдающих гемофилией. Она должна обновляться на протяжении всей жизни и включать в себя меры по лечению специфически женского кровотечения (принципы по уходу 7 и 9).

ПМУ должны иметь в виду, что симптомы кровотечения, включая стигматизирующие гематомы, могут иметь специфические физические и психологические последствия. ОМК

связано с болью, утомляемостью, низким уровнем жизни, отсутствием на работе/занятиях, что влечет за собой значительные экономические затраты, сниженным участием в спортивной деятельности, а также воздействием на сексуальную и репродуктивную функцию.<sup>16,35</sup> Ошибочный диагноз и недостаточное лечение могут стать причиной неблагоприятных медицинских явлений, таких как удаление матки в молодом возрасте, усложнившееся послеоперационным кровотечением.<sup>20</sup> Улучшенное распознавание и лечение, а также многопрофильное решение психологических проблем могут помочь избежать ненужных и дорогостоящих процедур и социальных проблем.<sup>36,37</sup> Надлежащее обучение ПМУ, ЖДГЗ, а также членов их семей улучшает осведомленность, создает условия для улучшенного индивидуального ухода и эффективной самопомощи (рис. 2, таблица 2).

### 3.4 | 4-й принцип по уходу. Комплексный уход в рамках ориентированного на семью подхода

По причине наследственности, влияния симптомов кровотечения на остальных членов семьи, социальных последствий, утраты продуктивности, стресса, тревожности и других проблем, связанных с эпизодами кровотечения ГЗ затрагивают не только отдельных людей, но и всю семью.<sup>38-41</sup> ОМК ведет к ежемесячным сложностям, связанным с кровотечением, и влияет на возможность жить обычной жизнью. Это затрагивает до одной трети женщин даже среди обычного населения. В семьях менструация не обсуждается открыто, а нормализация ОМК в затронутых этой проблемой семьях еще больше утяжеляет невидимое бремя, связанное с заболеванием.<sup>17,42,43</sup> Для решения этих проблем необходимо стремиться к изменению фокуса ЦЛГ от индивидуальных пациентов к ориентированному на всю семью уходу и просвещению.

При выявлении у девочки наследственного ГЗ или подозрении на него обоим родителям должны быть предоставлены знания о специфически женских симптомах кровотечения (принцип по уходу 3, рис. 2). Консультирование по вопросам управления ОМК при первых месячных помогает родителям подготовиться и способствует обсуждению гинекологического кровотечения (принцип по уходу 6). В программах по переходу кроме ориентированного на семью ухода внимание в равной мере должно уделяться вопросу увеличивающейся индивидуальной ответственности подростка с целью формирования нового основания для доверия между пациентом и родителями в отношении ухода за взрослыми.<sup>44</sup>

На каждого мужчину, страдающего гемофилией, может приходиться 2,5—5 потенциальных и 1,6 фактических НГ среди родственниц женского пола.<sup>45</sup> Концентрация на мужчинах с гемофилией приводит к невыявлению носителей с клиническими симптомами и девочек/женщин с гемофилией, что связано с рисками ятрогенного кровотечения и недостаточности функционирования суставов.<sup>8,45,46</sup> Для всех семей, в анамнезе которых имеется наследственное ГЗ, а не только для тех, которые затронуты гемофилией, должен обеспечиваться простой доступ к ЦЛГ. Каждый контакт с пациентом представляет возможность для выявления других имеющих предрасположенность членов семьи

(принцип по уходу 2) и предоставления доступа к гемостатическому обследованию, комплексному уходу и медико-генетическому консультированию членов семьи.<sup>47</sup>

Кроме ориентированного на семью подхода по наблюдению за пациентом затронутым семьям должны предоставляться консультации по вопросам наследственности, репродуктивных опций и препятствий к выявлению гена в семьях.<sup>48,49</sup> Во время генетического консультирования необходимо признать центральную роль опыта семьи в предпочтениях/опыте, связанных с репродукцией.<sup>46,50-53</sup> Всем ЖДГЗ и партнерам, включая возможных или установленных носителей, необходимо настоятельно рекомендовать посетить ЦЛГ/ЦКП до планирования беременности с целью обеспечения лучшего возможного исхода для матери и ребенка (принцип по уходу 8).<sup>45,48</sup>

### 3.5 | 5-й принцип по уходу. Вовлечение в многопрофильную команду специального акушера и гинеколога

Уже давно признается важность многопрофильного ухода за лицами с ГЗ в ЦЛГ.<sup>54,55</sup> Для ЖДГЗ самые частые симптомы кровотечения в течение детородного периода жизни связаны с менструацией и гинекологическими проблемами. Беременность, роды и послеродовый период — это критические периоды для ЖДГЗ, нуждающиеся в пристальном внимании.<sup>56</sup> Все ЦЛГ должны установить и поощрять тесное сотрудничество с местной командой акушеров и гинекологов, включая подростковых гинекологов, для улучшения ухода за ЖДГЗ и оптимизации тактики лечения.

Многопрофильный уход может осуществляться в совместных и объединенных клиниках, в которых пациенты встречаются со всеми важными ПМУ, включая, при необходимости, медсестер и социальных работников, во время одного визита, а женщинам предоставляются индивидуальные пациент-ориентированные планы мероприятий по уходу. Объединенные клиники, вне зависимости от того, предоставляются ли там личные, онлайн-консультации или и те, и другие, благоприятно влияют на взаимодействие между пациентами и соответствующими ПМУ, повышают удовлетворенность пациентов и снижают количество посещений больницы.<sup>55</sup> Официальное включение акушеров/гинекологов в многопрофильные команды ЦЛГ также повышает видимость ГЗ внутри такого общества ПМУ, улучшает осведомленность и способствует раннему выявлению болезни.

### 3.6 | 6-й принцип по уходу. Просвещение ЖДГЗ и членов их семей по вопросам менструального цикла и управления им

За всю жизнь у женщин в среднем бывает около 450 менструаций, и каждый раз во время овуляции и менструации женщины сталкиваются с проблемами гемостатического плана.<sup>57,58</sup> С целью улучшения понимания и осведомленности ЦЛГ/ЦКП должны обеспечивать просвещение и консультирование по вопросам менструального цикла для ЖДГЗ и их семей.

Консультации должны быть подкреплены соответствующей

возрасту и учитывающей культурные особенности письменной информацией. Каждая ЖДГЗ должна получить знания о том, что является нормальным/приемлемым и ожидаемым во время первых месячных, овуляции, менструации и менопаузы. ЦЛГ/ЦКЛ и пациентские организации могут способствовать улучшению осведомленности о необычных симптомах, содействовать самооценке и, при необходимости, раннему вмешательству для повышения самостоятельности ЖДГЗ.

Девочки-подростки сталкиваются с повышенным риском ОМК из-за недоразвития яичников и высокого числа ановуляторных циклов.<sup>24</sup> Во избежание прерывистого кровотечения в подростковые годы до первых месячных ЦЛГ/ЦКЛ должны предпринимать меры по подготовке девочек и членов семей к тому, чего следует ожидать и когда обращаться за помощью в ЦЛГ. Разработка стратегий по раннему наблюдению способствует предотвращению или контролю ОМК/овуляторного кровотечения, в особенности эпизодов острого кровотечения и их последствий. ЦЛГ/ЦКЛ должны удовлетворять потребности девочек и их семей при планировании перехода от педиатрической медицины к медицине для взрослых (принцип по уходу 4). При необходимости следует обратиться за консультацией к подростковому гинекологу.

Перименопауза и менопауза являются критическими периодами, сопровождающимися повышенной интенсивностью менструального кровотечения и нерегулярными циклами. Женщинам должна заблаговременно предоставляться информация о менструальных изменениях и симптомах менопаузы, а также о том, как/когда стоит обращаться за специализированной медицинской помощью в случае необходимости. Если необходимо хирургическое лечение, с целью предотвращения осложнений кровотечения требуется оценка и надлежащий контроль риска кровотечения, с которым сталкивается пациент.<sup>20,59</sup>

### 3.7 | 7-й принцип по уходу. Раннее распознавание и оптимальное управление обильным менструальным кровотечением

Субъективное предоставление информации о менструальном кровотечении может быть ненадежным и зависеть от культурных и языковых барьеров.<sup>60</sup> По этой причине продолжительность, обилие и частота менструальной кровопотери должны фиксироваться с использованием графической оценки величины менструальной кровопотери (ГОВМК) с целью улучшения осведомленности, подсчета кровопотери и оценки эффективности лечения.<sup>32</sup> Необходимо регулярно оценивать запасы гемоглобина и железа и, при необходимости, назначать раннюю железозаместительную терапию.<sup>61,62</sup> Кроме этих традиционных мер в рамках многопрофильного ухода в ЦЛГ/ЦКЛ внимание должно уделяться удовлетворенности пациентов, качеству жизни и, при необходимости, устанавливаться контакт с местом работы/обучения.

Методы лечения ОМК у ЖДГЗ включают в себя кровоостанавливающие препараты (такие как транексаминовая кислота, заместительная терапия факторами свертывания), гормональную терапию (например, пероральные противозачаточные средства) или их комбинации, в то время как

операционное вмешательство требуется в редких случаях.<sup>63</sup> При рассмотрении вопроса назначения внутриматочных гормональных средств возраст или количество родов в анамнезе не должны становиться решающими факторами, так как исследования показали, что такие средства являются надлежащим и эффективным методом лечения подростков с ОМК.<sup>64</sup> ЦЛГ/ЦКЛ должны предлагать методы лечения, учитывающие возраст, предпочтения в вопросах фертильности/беременности, другие гинекологические симптомы, мнение пациента и приемлемость методов лечения, а также побочные эффекты с учетом культурных и психологических аспектов.<sup>19</sup>

ОМК у ЖДГЗ не всегда бывает вызвано расстройствами свертывания, но и структурными причинами, такими как полипы, фибромы, эндометриоз и внутриматочные патологии. По этой причине тесное сотрудничество с командами гинекологов является существенным условием для своевременного и надлежащего гинекологического обследования и лечения.

### 3.8 | 8-й принцип по уходу. Консультирование перед зачатием и доступность пренатальной диагностики

ЖДГЗ может быть сложно принимать решения, связанные с планированием семьи. Должно предлагаться психологическое консультирование с обсуждением рисков кровотечения для самой матери, а также модели наследственности и рисков для наследников. Возможные варианты для снижения таких рисков необходимо обсудить по мере готовности ЖДГЗ к этому, желательно несколько раз. Также они должны чувствовать, что могут свободно принимать решения, не опасаясь осуждения.<sup>21</sup>

При тяжелых ГЗ стратегии по предотвращению передачи вызывающего болезнь варианта должны включать предимплантационную диагностику и пренатальную генетическую диагностику.<sup>65</sup> В рамках предимплантационной диагностики проводится искусственное оплодотворение с отбором генетически проверенных эмбрионов, в которых не выявлен семейный вызывающий болезнь вариант. Необходимо выделить достаточное количество времени для обсуждения сложностей, рисков и преимуществ предимплантационной диагностики, включая любые риски кровотечения для матери, связанные с сопутствующими инвазивными процедурами. Доступность предимплантационной диагностики может ограничиваться финансовыми, технологическими, культурными и этическими причинами. ЖДГЗ должны быть проинформированы об ограничениях и любых критериях, применяемых для обеспечения доступа к этому варианту.<sup>66</sup>

В рамках консультирования по вопросам натурального зачатия внимание должно уделяться вероятности того, что ребенок будет являться носителем или иметь предрасположенность, и тому, какого клинического фенотипа следует ожидать. Четкие протоколы ЦЛГ должны обеспечивать незамедлительную доступность пренатальной генетической диагностики при желании матери обсудить прерывание беременности в случае установления предрасположенности ребенка. Это включает в себя неинвазивные варианты (в случае с гемофилией — внутриутробное определение пола при помощи

ультразвука или анализ не связанной фетальной ДНК в плазме матери), а также инвазивные процедуры (проба ворсинчатого хориона или амниоцентез). Будущие родители должны знать, что инвазивные процедуры пренатальной генетической диагностики связаны с небольшим дополнительным риском самопроизвольного аборта.<sup>67,68</sup> В будущем не связанная фетальная ДНК может стать достаточно чувствительной для определения четкого генетического статуса эмбриона и вытеснить потребность в проведении инвазивных обследований.<sup>69,70</sup>

Поздняя пренатальная генетическая диагностика, на основе которой может подбираться акушерская тактика, должна быть предложена в случаях беременности, при которых для плода присущ высокий риск неонатального кровотечения во время родов. Это требует проведения амниоцентеза в середине третьего триместра, а мать должна быть информирована о небольшом риске преждевременных родов.<sup>71</sup>

### 3.9 | 9-й принцип по уходу. Предоставление комплексного пациент-ориентированного плана мероприятий в течение всей беременности и в послеродовой период

ЖДГЗ сталкиваются с повышенным риском первичного и вторичного послеродового кровотечения, а их новорожденные, которые могут унаследовать ГЗ, подвергаются риску кровотечения во время родов, особенно при инструментальном пособии в родах.<sup>10,12,72,73</sup> Кроме очевидных физических и медицинских последствий послеродовое кровотечение может негативно отразиться на психическом здоровье. Отрицательный опыт при рождении может повысить уровень тревожности, который будет влиять на будущие беременности и роды.<sup>74-76</sup>

Необходимо проверять уровень железа, а его дефицит подлежит лечению во время беременности с целью снижения риска неблагоприятных последствий для матери и новорожденного.<sup>62</sup> Для увеличения чувства безопасности и автономии во время родов будущие родители должны быть включены в план родов.<sup>21</sup> Это включает в себя обсуждение того, будут ли роды проходить:

в региональном специализированном центре (ЦЛГ) или в местной больнице по месту жительства. Четкая коммуникация, документация, предоставление плана родов будущим родителям и всем соответствующим ПМУ, принимающим участие в наблюдении, являются важными условиями для обеспечения безопасности родов. Перед выпиской после родов женщинам должна быть предоставлена информация о нормальных послеродовых выделениях и признаках позднего послеродового кровотечения, также они должны знать как, когда и куда следует обращаться за медицинской помощью.

ЦЛГ должны составлять четкий многопрофильный план родов с промежуточным планом с 24 недели, в котором должны быть предусмотрены все возможные случаи, включая преждевременные роды. План подлежит коррекции в 28—36 неделю с учетом повторной оценки статуса свертывания и результатов пренатальной генетической диагностики. Это включает в себя четкие и конкретные рекомендации по поводу гемостатического контроля во время и после родов, показаний к

нейроаксиальной анестезии, требований к ограничениям, связанным с плодом, для обеспечения безопасности родов (если таковые имеются) и наблюдению за новорожденными после родов.<sup>45,77-79</sup> Может понадобиться исследование пуповинной крови и направление к детскому гематологу на исследование гемостаза детей с возможной предрасположенностью. Кроме специфической кровоостанавливающей терапии транексаминовая кислота снижает риск раннего и позднего послеродового кровотечения и не препятствует кормлению грудью.<sup>73,80-82</sup> По этой причине ее немедленное и длительное назначение после родов следует рассматривать в отношении всех женщин со склонностью к повышенному кровотечению.

### 3.10 | 10-й принцип по уходу. Включение ЖДГЗ в реестры, клинические исследования и инновации

Данные о ЖДГЗ являются ограниченными. Стандартизированное включение ЖДГЗ в национальные и международные реестры не выполняется, а клинические исследования влияния и управления ГЗ до сих пор в основном направлены на мужчин с гемофилией.<sup>83</sup> Для улучшения нашей осведомленности о ЖДГЗ необходимо последовательное и унифицированное включение ЖДГЗ в национальные/международные реестры. Для лучшего понимания влияния ГЗ на женщин, а также того, какие методы лечения помогают эффективно бороться со специфически женским кровотечением и его последствиями, должны использоваться единые, установленные на международном уровне связанные с конкретным пациентом (специфически женские) критерии оценки данных.

То, что связанные с полом различия влияют на фармакокинетику и затрудняют терапевтическую оптимизацию, признается в недостаточной мере.<sup>83</sup> Необходимо уделять больше внимания различающейся по половому признаку фармакологической бдительности и созданию лекарств.

С целью лучшего лечения ЖДГЗ и оценки результатов эта группа пациентов должна быть вовлечена в клинические исследования, процесс создания, совместной разработки исследований и деятельность научных советов. В протоколах исследований должны фиксироваться специфически женские критерии оценки данных. Только тогда инновации в области медицины будут действительно направлены на улучшение качества жизни ЖДГЗ.

### 3.11 | Ограничения и сложности

Разные системы здравоохранения будут сталкиваться с разными ограничениями ресурсов, доступных для осуществления перемен. Поэтому сложности, связанные с введением настоящих принципов по уходу, будут отличаться в зависимости от страны и даже внутри одной страны в зависимости от услуг, предоставляемых на местном уровне. Мы призываем каждый ЦЛГ/ЦКЛ рассмотреть осуществимость принципов по уходу и определить приоритеты в зависимости от имеющихся в настоящее время ресурсов и областей, в которых изменения являются наиболее необходимыми. Важным шагом для каждого ЦЛГ/ЦКЛ стало бы установление тесных отношений со связанной

акушерской/гинекологической службой, что ускорит усовершенствования в рамках других принципов по уходу. С увеличением доступности дистанционных консультаций необходимо присмотреться и к этому варианту с целью содействия общению с пациентами способом, позволяющим экономить время и затраты, в особенности в удаленных местностях.

#### 4 | ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Десять принципов по уходу за ЖДГЗ определены вследствие циклического процесса в европейском сообществе ГЗ. Эти принципы по уходу могут послужить основой для улучшения осведомленности об уникальных сложностях, с которыми сталкиваются ЖДГЗ, помочь при выявлении болезни и оказании комплексного многопрофильного наблюдения. Они предлагают основу для ЦЛГ/ЦКЛ в оказании равного ухода для всех ЖДГЗ, как в собственных, так и в других медицинских учреждениях. Осуществление и соблюдение принципов по уходу может потенциально улучшить качество жизни ЖДГЗ, их социальную активность и участие в клиническом уходе и исследованиях. Необходима оценка возможных ограничений и сложностей относительно осуществления настоящих принципов по уходу, а также их воздействия на будущий опыт ЖДГЗ с целью обеспечения надлежащего охвата и отображения с учетом расы, этнического происхождения, культуры и социальных детерминантов факторов здоровья.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Этот проект получил полную поддержку Европейской ассоциации гемофилии и сопутствующих расстройств, за исключением коммерческого финансирования. Кроме того, мы хотели бы поблагодарить Dawn Rotellini (World Federation of Hemophilia and National Haemophilia Foundation), Maha Othman (International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis chair), Kerry Funkhouser (Foundation for Women and Girls with Blood Disorders) и Amanda Bok (European Haemophilia Consortium CEO) за их помощь и поддержку. И наконец мы хотели бы выразить свою благодарность всем пациентам и медицинским работникам за их вклад и обратную связь при осуществлении всего процесса.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д-р ван Гален получила неограниченный грант на научно-исследовательскую работу от CSL Behring, Bayer и Octapharma, а также гонорар за публичное выступление от Takeda, CSL Behring и Bayer. Д-л Лавин получила гонорар за консультационные услуги, предоставляемые Takeda и консультативному совету Tremeau Pharmaceuticals, а также выступал в качестве консультанта для Sobi. Д. Поллард получила гонорар за публичное выступление от CSL, Roche-Chugai, NovoNordisk, Sobi, Takeda и гонорар за консультационные услуги от BioMarin, CSL, Takeda, Roche, NovoNordisk. Д-р д'Уарон выступала в качестве консультанта для Baxalta/Shire, Bayer, Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche и Sobi, Spark и была приглашенным

докладчиком Baxalta/Shire, Bayer, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche и Sobi. Д-р Кайр получил неограниченные гранты на научно-исследовательскую работу от CSL Behring, Pfizer, Roche, SOBI, uniQure и гонорар за консультационные услуги/публичное выступление от Bayer, Biomarin,

CSL Behring, HCD Economics, Novo Nordisk, Pfizer Roche, SOBI и Takeda. Д-р Фисер получила гонорар за публичное выступление от Bayer, Baxter/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, NovoNordisk; предоставляла консультационные услуги для Bayer, Biogen, CSL-Behring, Freeline, NovoNordisk, Roche и SOBI; и получила поддержку на научно-исследовательскую работу от Bayer, Baxter/Shire, Novo Nordisk, Pfizer и Biogen. Д-р Гомез получила неограниченные гранты на научно-исследовательскую работу от Bayer и Pfizer и гонорар за консультационные услуги/публичное выступление от Bayer, Biomarin, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi и Takeda. Проф. Абдул-Кадир получил гонорар за лекции/образовательный грант от Pfizer, NovoNordisk, Takeda и ViforParma.

Ни у каких из других авторов нет конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

#### ORCID

Karin van Galen  <https://orcid.org/0000-0003-3251-8595>

Michelle Lavin  <https://orcid.org/0000-0003-2999-4216>

Kathelijn Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7126-6613>

Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>

Keith Gomez  <https://orcid.org/0000-0002-8934-0700>

Roseline d'Oiron  <https://orcid.org/0000-0002-4843-7805>

Rezvan Abdul-Kadir  <https://orcid.org/0000-0002-2684-1006>

#### REFERENCES

1. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485-489.
2. Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:e1-7.
3. Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63-69.
4. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:51-54. <https://doi.org/10.1002/rth2.12468>
5. Jacobson AE, Vesely SK, Brien SHO, Campbell J. Patterns of von Willebrand disease screening in girls and adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131:1121-1129.
6. Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
7. Balak DMW, Gouw SC, Plug I, Van der Bom JG. Prenatal

- diagnosis for haemophilia: a nationwide survey among female carriers in the Netherlands. *Haemophilia*. 2012;18:584-592. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02742.x>
8. Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlvelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-564.
  9. Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: an observational study. *Haemophilia*. 2020;26:1046-1055. <http://doi.org/10.1111/hae.14117>
  10. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020;39:100633.
  11. Punt M, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;27:e278-e283. <http://doi.org/10.1111/hae.14147>
  12. Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Hovinga Kremer, I CL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216-227.
  13. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the centers for disease control and prevention universal data collection system. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
  14. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brouwer-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-56.
  15. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170:223-228.
  16. Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia*. 2019;25:468-474.
  17. Arya S, Wilton P, Page D, et al. "Everything was blood when it comes to me": understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3211-3221.
  18. Arya S, Wilton P, Page D, et al. "They don't really take my bleeds seriously": barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1506-1514.
  19. Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021;27:463-469. <http://doi.org/10.1111/hae.14221>
  20. Eising HP, Sanders YV, De Meris J, Leebeek F, Meijer K. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: a qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24:950-956.
  21. Punt MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: a qualitative systematic review. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1626-1636.
  22. van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Clinical management of woman with bleeding disorders: a survey among European haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26:657-662.
  23. Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia*. 2017;23:743-749.
  24. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-1976.
  25. van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia*. 2015;21:e185-e192.
  26. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun M, Sidonio R. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia*. 2015;21:761-765.
  27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:742-746.
  28. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia*. 2017;23:e536-e538. <https://doi.org/10.1111/hae.13354>
  29. van Galen K, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC on Factor VIII, Factor IX and rare coagulation disorders and Women's Health issues in Thrombosis and Hemostasis. submitted.
  30. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:S43-S47.
  31. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21:e384-e388.
  32. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obs Gynaecol*. 1990;97:734-739.
  33. Von Willebrand, E. Hereditar Pseudothrombophilii. *Haemophilia*. 1999;5:223-231. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1>
  34. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Women's Heal*. 2009;5:91-95.
  35. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002;100:683-687.
  36. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Heal*. 2009;19:70-78.
  37. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:281-285.
  38. von Mackensen S, Myrin Westesson L, Kavakli K, et al. The impact of psychosocial determinants on caregivers' burden of children with haemophilia (results of the BBC study). *Haemophilia*.

- 2019;25:424- 432.
39. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal.* 2014;17: 744-748.
  40. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. *Patient Educ Couns.* 2007;68:235-242.
  41. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease burden in patients with glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. *J Blood Med.* 2020;11:289-295.
  42. VanderMeulen H, Petrucci J, Floros G, Meffe F, Dainty KN, Sholzberg M. The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3:733-740.
  43. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:569.e1-569.e7.
  44. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:848-857.
  45. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia.* 2021;27(S3):75-81. <https://doi.org/10.1111/hae.14094>
  46. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a south african cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns.* 2015;24:978-986.
  47. Bernard W, Lambert C, Henrard S, Hermans C. Screening of haemophilia carriers in moderate and severe haemophilia A and B: prevalence and determinants. *Haemophilia.* 2018;24:e142-e144.
  48. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia.* 1999;5(2):77-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
  49. Shah LL, Daack-Hirsch S, Ersig AL, Paik A, Ahmad F, Williams J. Family relationships associated with communication and testing for inherited cardiac conditions. *West J Nurs Res.* 2019;41:1576-1601.
  50. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia.* 2007;13(5):633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01454.x>
  51. Boardman, FK, Hale, R, Gohel, R, Young, PJ. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:1-19.
  52. Leuzinger-Bohleber M, Teising M. 'Without being in psychoanalysis I would never have dared to become pregnant': psychoanalytical observations in a multidisciplinary study concerning a woman undergoing prenatal diagnostics. *Int J Psychoanal.* 2012;93:293-315.
  53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14:361-374.
  54. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009;15:359- 360.
  55. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19(4):1-10.
  56. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia.* 2000;6:643-648.
  57. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2010;16:832-839.
  58. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:133- 137.
  59. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health.* 2018;18:1-13.
  60. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017:152-159.
  61. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:727-736.
  62. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res.* 2017;151:S70-S77.
  63. Parks MA, Zwayne N, Temkit M. Bleeding patterns among adolescents using the levonorgestrel intrauterine device: a single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33:555-558.
  64. Michaelides K, Tuddenham E, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;95:373-279.
  65. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia.* 2011;17:14- 17.
  66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:442-451.
  67. Alfrevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003252.pub2>
  68. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood.* 2011;117:3684-3691.
  69. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. *Am J Hum Genet.* 2017;101:326-339.
  70. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia.* 2013;19:904-907.
  71. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and

- neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: a systematic review. *Blood Rev.* 2021;100826.
72. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia.* 2016;22:906-911.
73. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:615-620.
74. Thompson JF, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Ellwood DA. Women's experiences of care and their concerns and needs following a significant primary postpartum hemorrhage. *Birth.* 2011;38:327-335.
75. Gottvall K, Waldenstrom U. Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction?. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109:254-260.
76. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011;17(1):20-30.
77. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruij MJH. A. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood.* 2020;136:2143-2150.
78. Kouides P. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:987-995.
79. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:2105-2116.
80. Saccone G, Della Corte L, D'Alessandro P, et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2020;33(19):3368-3376.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
81. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9:407-410.
82. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J women's Heal.* 2010;19:1231-1234.
83. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:143-157.

0.1"van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Европейские принципы по уходу за женщинами и девочками с наследственными геморрагическими заболеваниями. *Haemophilia.* 2021;27:837-847.  
<https://doi.org/10.1111/hae.14379>