

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический  
Научный Центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Национальное гематологическое общество**

**Федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению болезни Виллебранда**

2013 год

Разработчики:

доктор медицинских наук В.Ю. Зоренко,  
кандидат медицинских наук Е.А. Лихачева,  
кандидат медицинских наук Т.Ю. Полянская.

Клинические рекомендации рассмотрены и утверждены:

27 июня 2013г. на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология»

## Оглавление

1. Методология.....
2. Определение, принципы диагностики у взрослых.....
3. Классификация БВ.....
4. Лечение БВ.....
  - 4.1 Лечение кровотечений при БВ десмопрессином
  - 4.2 Гормоны
  - 4.3 Антифибринолитические средства
  - 4.4 Местное лечение
  - 4.5 Заместительная терапия концентратами фактора VWF/FVIII
  - 4.6 Лечение по требованию и кратковременная профилактика
  - 4.7 Тактика гемостатической терапии при кровотечениях из слизистых носовой и ротовой полости
  - 4.8 Тактика гемостатической терапии при удалении зуба
  - 4.9 Тактика гемостатической терапии при меноррагиях
  - 4.10 Тактика гемостатической терапии при кровотечениях из ЖКТ
  - 4.11 Тактика гемостатической терапии при хирургических вмешательствах
  - 4.12 Лечение БВ во время беременности и родов
  - 4.13 Профилактика кровотечений при БВ
  - 4.14 Терапия пациентов с аллоантителами к VWF

## **1.Методология**

### **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**

поиск в электронных базах данных.

### **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, обзоры международных клинических исследований по диагностике и лечению БВ.

Глубина поиска составляла 6 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Форум экспертов 27.01.2012г.;
- Оценка значимости в соответствии с унифицированной шкалой оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий и данных в соответствии с ГОСТ 3 52600 :

**А) Доказательства убедительны:** есть веские доказательства предлагаемому утверждению.

**В) Относительная убедительность доказательств:** есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.

**С) Достаточных доказательств нет:** имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.

**Д) Достаточно отрицательных доказательств:** имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации

**Е) Веские отрицательные доказательства:** имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Форум экспертов

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации были рецензированы независимыми экспертами и врачами гематологами общей клинической практики. Комментарии, полученные от экспертов и врачей гематологов обсуждались членами рабочей группы и были приняты во внимание.

**Рабочая группа:**

Для финальной редакции и контроля качества рекомендации были проанализированы членами рабочей группы, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Консультация и экспертная оценка:**

Настоящие рекомендации были представлены для дискуссии на заседании проблемной комиссии «Проблемы клинической трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии» 13.02.2013г. Рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Ученого совета ФГБУ ГНЦ Минздрава России 26.02.2013г. (выписка из протокола №2).

**2. Определение, принципы диагностики у взрослых.**

Болезнь Виллебранда (БВ) является наиболее распространенной коагулопатией, вызываемой количественным и качественным дефицитом фактора Виллебранда (vWF). БВ страдает около 1% населения. Однако у большинства больных БВ в обычных условиях симптомы отсутствуют. Количество пациентов с БВ, которые нуждаются в постоянном лечении, сопоставимо с таковым при гемофилии. Приблизительно у 70% пациентов с БВ болезнь протекает в легкой форме, у остальных 30% пациентов наблюдается среднетяжелая или тяжелая форма болезни [1].

У большинства больных кровотечения обычно умеренно выраженные, протекают преимущественно по микроциркуляторному типу. Однако интенсивность и частота геморрагий варьируют в широких пределах – от легких, малосимптомных, до тяжелых

клинических форм с частыми профузными кровотечениями, создающими угрозу жизни пациента.

#### **Диагностика:**

Болезнь Виллебранда имеет клинические особенности: высокая распространенность заболевания, значительное количество легких и малосимптомных форм, вариабельность лабораторных показателей (FVIII, RIPA, VWF, vWF:CB AgvWF). Это обусловлено генетическими мутациями в большом гене фактора Виллебранда. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом.

#### **Факторы, влияющие на развитие и проявления БВ (таблица 1 ).**

Факторы	Описание
<i>1. Внутренние факторы</i>	<i>1. Генетические мутации в гене фактора Виллебранда.</i>
<i>2. Факторы окружающей среды</i>	<i>1. Группа крови ABO 2. Стресс 3. Физические нагрузки 4. Беременность</i>

#### **Клинические признаки, повышающие вероятность диагноза БВ:**

- Присутствие симптомов повышенной кровоточивости: рецидивирующие носовые, десневые кровотечения, кровотечения после удаления зубов, оперативных вмешательств, послеродовые кровотечения, меноррагии, экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, гемартрозы.
- Наследственный анамнез БВ
- Низкие показатели vWF: Rco < 50%
- Признаки мезенхимальной дисплазии
- Признаки ангиодисплазии

#### **Клинические признаки, уменьшающие вероятность диагноза БВ:**

- Диапазоны значений VWF ~ 50%
- Легкое, эпизодическое проявление кровоточивости.
- Группа крови 0 (I)
- Беременность

#### **Критериями диагноза болезни Виллебранда являются следующие показатели:**

- Анамнез заболевания, который должен включать 2 геморрагических эпизода, требующих терапии или 3 геморрагических эпизода одной и той же локализации.

- Отягощенная наследственность - повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства.
- Лабораторные данные - снижение vWF: Rco < 50% (уровень убедительности доказательств А)

**Диагностика болезни Виллебранда включает в себя несколько этапов.**

**Первичное обследование:**

Диагноз болезни Виллебранда следует предположить у пациентов, имеющих в анамнезе рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения после удаления зубов или оперативных вмешательств, у женщин, имеющих отягощенный акушерский анамнез (послеродовые кровотечения, апоплексию яичников, рецидивирующие меноррагии).

Диагностика заболевания основывается на клинических данных, результатах лабораторных исследований системы гемостаза и генеалогических сведениях, указывающих на аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование.

Диагностические методы, включенные в первичный этап, являются рутинными. Этот этап диагностики может быть проведен в городских диагностических центрах пациентам с геморрагическим синдромом.

1. Анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов
2. Агрегация тромбоцитов
3. АЧТВ
4. Протромбин
5. Группа крови и резус фактор

**Базовый лабораторный скрининг:**

Проводится в специализированных лабораториях центров по лечению коагулопатий (список указан в приложении). На этом этапе проводятся тесты, которые позволяют установить диагноз болезнь Виллебранда.

1. vWF:Ag
2. VWF: Rco
3. FVIII:C
4. CRP по показаниям (для исключения воспаления).

**Специфические тесты (выполняются факультативно):**

Этот этап лабораторной диагностики также проводится в специализированных лабораториях центров по лечению коагулопатий и позволяет более детально верифицировать диагноз определив тип и подтип заболевания.

1. vWF: Rco /vWF:Ag
2. RIPA в двух концентрациях
3. vWF:CB
4. vWF:FVIII B
5. Мультимерный анализ ( имеет больше научное значение, если нет возможности исследовать мультимеры, то можно оценить соотношение vWF: Rco /vWF:Ag и vWF:CB /vWF:Ag)

Генетические исследования проводится в случае риска рождения ребенка с БВ тип 3

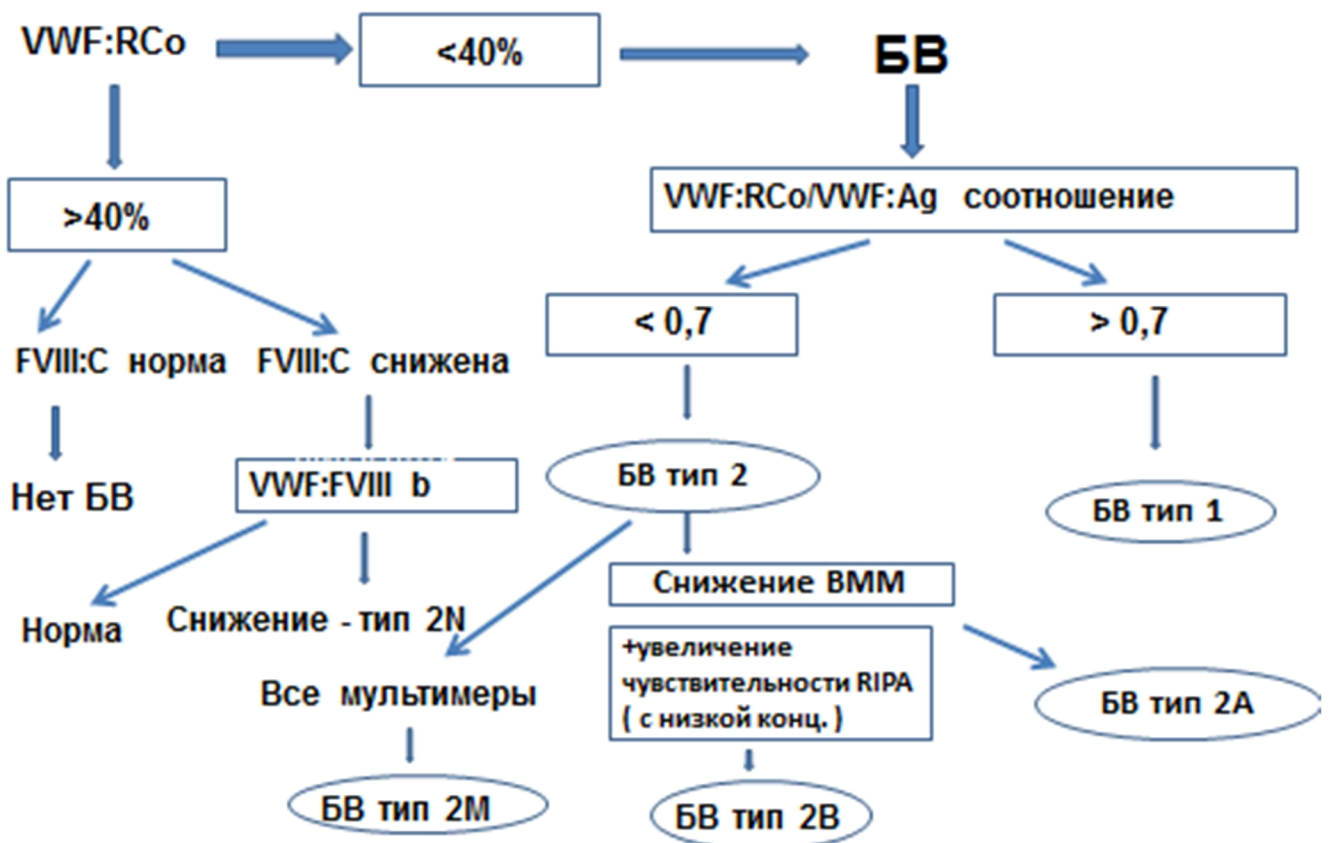
**Дифференциальный диагноз БВ у взрослых**

Проводят со следующими заболеваниями:

- Дезагрегационные тромбоцитопатии
- Тромбастения Гланцмана
- Гемофилия А
- Тромбоцитопении
- Редкие коагулопатии (дефицит факторов VII, XI, XIII, XII)

Рис.1 Алгоритм исследования пациента с подозрением на БВ (цитируется из заключения заседания Совета экспертов в области лечения болезни Виллебранда, 27 января 2011 г. в Москве)

### Алгоритм диагностики болезни Виллебранда



### 3. Классификация БВ

БВ – нарушение свертываемости крови, вызываемое дефицитом или нарушением функции vWF. БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия, для которой выявлено более 20 различных подтипов или вариантов подтипов.

Комитет по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee – SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) пересмотрел и упростил классификацию основных типов БВ (табл. 1) [2]. [3, 4].

**Таблица 2. Обновленная классификации БВ (цит. по [2–5])**

Обновленная классификация БВ	Характеристики БВ
Тип 1	Частичный количественный дефицит vWF
Тип 2	Качественные дефекты vWF
2А	Качественные дефекты vWF со снижением vWF-зависимой адгезии тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF
2В	Качественные дефекты vWF с повышением сродства к GPIb тромбоцитов



2M*	Качественные дефекты vWF со снижением vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF
2N**	Варианты со значительным снижением способности связываться с FVIII
Тип 3	Практически полное отсутствие vWF

Буква М означает мультимеры, поскольку в плазме присутствуют крупные мультимеры, размер которых может превышать нормальный; \*\* буква N означает Нормандию, где впервые был описан пациент с таким типом БВ.

### **Болезнь Виллебранда типа 1 и 3**

БВ типа 1 встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ типа 1 количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена.

БВ типа 3 – наиболее тяжелая форма болезни, так как vWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций vWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с БВ типа 3 характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:C. Для купирования острых кровотечений таким пациентам необходимо вводить vWF и FVIII. БВ типа 3 встречается редко, только у 1–3% пациентов с БВ.

### **Болезнь Виллебранда типа 2**

У пациентов с БВ типа 2 наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении vWF:RCO (или vWF:CB) или vWF:FVIII по отношению к количеству vWF, определяемому по его антигену (vWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов БВ типа 2 используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры). Классификация подтипа БВ типа 2 является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов [6].

#### **Тип 2А**

У пациентов с БВ типа 2А наблюдаются изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF и сниженная vWF-зависимая адгезия тромбоцитов. Это связано с повышенной чувствительностью к металлопротеиназе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF, или с дефектами сборки мультимеров vWF вследствие нарушения димеризации (тип 2А, фенотип IID) или мультимеризации (тип 2А, фенотипы IC, IC Майами и IIE). При фенотипах IC и IC Майами БВ типа 2А повышается относительная доля протомеров. Более того, уменьшается доля крупных мультимеров vWF, поэтому при электрофорезе отсутствуют полосы, соответствующие протеолитическим фрагментам (например, триплетам). При фенотипе IIE БВ типа 2А нарушена триплетная структура мультимеров vWF, что выражается в отсутствии при электрофорезе внешних полос и образовании выраженных внутренних полос [6].

#### **Тип 2В**

Тип 2В БВ включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Следствием этого является уменьшение количества крупных мультимеров vWF. В редких случаях повышенное сродство vWF к GPIIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров vWF, и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров vWF [6]. БВ типа 2В характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов (ristocetin-induced platelet aggregation – RIPA) под действием низких концентраций ристоцетина. У пациентов часто отмечается тромбоцитопения различной степени выраженности, которая может усиливаться при стрессе или под действием DDAVP.

## Тип 2M

Тип 2M БВ включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в снижении vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF. Функциональный дефект обусловлен мутациями, в результате которых происходит нарушение связывания vWF с тромбоцитами или субэндотелием. Пониженное связывание с тромбоцитами снижает доступность мультимеров vWF для расщепления металлопротеиназой ADAMTS-13, в связи с этим распределение мультимеров vWF по молекулярной массе сохраняется без изменений после их секреции эндотелиальными клетками. У большинства больных БВ типа 2M наблюдается непропорционально низкая vWF:RCo относительно vWF:Ag.

## Тип 2N

Тип 2N БВ (Нормандия) был впервые описан в 1990 г. [7–10]. У пациентов с БВ типа 2N имеется дефект vWF в месте связывания с FVIII. В результате этого не может образоваться комплекс vWF–FVIII. Данный вариант БВ определяют с помощью теста связывания vWF с FVIII [11]. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести (FVIII:C составляет 5–22%) [9]. Когда для лечения гемофилии А стали применять высокоочищенные концентраты FVIII, не содержащие или содержащие очень небольшое количество vWF, возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики. У пациентов с БВ типа 2N при введении высокоочищенных концентратов FVIII наблюдается практически нормальное повышение активности FVIII, однако время полужизни FVIII очень мало. Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа Нормандия необходимы концентраты, содержащие как vWF, так и FVIII.

## 4. Лечение БВ

Цель лечения БВ - повышение концентрации или замещение недостающих факторов свертывания крови. Лечение может быть профилактическим или по требованию - при остром кровотечении. Пациентам с БВ регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией. Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы или желудочно-кишечных кровотечениях профилактический режим может стать оптимальным методом лечения пациентов с БВ.

Поскольку БВ является комплексным заболеванием, возникающим в результате различных генетических дефектов и различающимся по степени тяжести, в терапии может использоваться широкий спектр методов, помимо заместительной терапии плазматическими концентратами vWF/FVIII. Такие методы включают использование гормонов, антифибринолитических средств и DDAVP.

Легкие формы БВ DDAVP должен быть первой линией терапии, однако в случае слабого ответа на лечение или наличии противопоказаний к его назначению, препаратом выбора является концентрат vWF/VIII [12, 13, 14].

## **Критерии начала терапии БВ**

Не все пациенты с диагнозом БВ нуждаются в назначении терапии. Критерием начала терапии являются следующие показатели:

- Установление диагноза БВ (уровень vWF и FVIII)
- Клиническая ситуация:
  1. спонтанное кровотечение
  2. хирургическое вмешательство
  3. рецидивирующие кровотечения, снижающие качество жизни.

### **4.1 Лечение кровотечений при болезни Виллебранда десмопрессинном**

Десмопрессина ацетат (DDAVP) - синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона) с модификациями, направленными на снижение прессорной (вызывающей повышение артериального давления) активности вазопрессина. DDAVP повышает концентрацию vWF и активность FVIII у здоровых лиц, у больных с легкой или умеренной формой БВ и у больных с легкой формой гемофилии А. DDAVP вызывает высвобождение vWF и FVIII из эндотелиальных клеток.

**Показания к назначению десмопрессина - легкие формы БВ типов 1 и 2 , кроме 2В типа ( уровень убедительности доказательств А).**

При БВ типа 3 отсутствует vWF, который мог бы высвободиться в ответ на DDAVP, а при более тяжелых формах БВ типа 2 качественный дефект фактора не может быть компенсирован дополнительным высвобождением дефектных молекул vWF.

Поскольку у разных пациентов ответ на DDAVP может различаться, пациенту следует ввести пробную дозу DDAVP в отсутствие кровотечения. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение концентрации vWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать DDAVP [14].

**Нежелательные явления DDAVP :**

- Транзиторная тахикардия
- Головная боль (обычно выражена умеренно).
- Гипонатриемия
- Задержка жидкости (вследствие антидиуретического эффекта DDAVP).

Повторное введение DDAVP в течение 48 ч вызывает истощение запасов vWF и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении DDAVP. При необходимости длительного лечения рекомендован переход на использование концентратов vWF/FVIII.

DDAVP следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, бронхиальную астму, тиреотоксикоз, хронический нефрит.  
**Абсолютные противопоказания к назначению DDAVP :**

- Прогрессирующий атеросклероз
- Сердечная недостаточность
- Эпилепсия

- Беременность.

### **Протокол введения десмопрессина**

У пациентов до назначения лечения необходимо предварительно назначить тест с введением DDAVP в терапевтической дозе и последующим определением FVIII:C через 30 мин (если препарат вводился в/в) и через 60 мин (если препарат вводился п/к).

**Критерий эффективности - увеличение прокагулянтной активности фактора VIII > 50%.**

Десмопрессин вводится медленно в/в капельно в дозе 0,3 мкг/кг, в 50 мл физиологического раствора в течение 30 минут. Инъекции повторяют через 12 – 24ч, однако после 3 – 4 введения лечебный эффект снижается. Повторное лечение проводится через 7- 10 дней. Препарат (неразведенный) может назначаться в виде подкожных инъекций или интраназально в виде спрея.

### **4.2 Гормоны**

У женщин при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применения содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны (уровень убедительности доказательств B). Гормоны можно назначать длительно для уменьшения длительности и обильности менструальных выделений. Несмотря на необходимость дополнительного изучения данного вопроса, клинические данные указывают на то, что введение эстрогенов может использоваться для остановки тяжелых маточных кровотечений [12, 13].

### **4.3 Антифибринолитические средства**

$\epsilon$ -аминокапроновая кислота (АКК) и транексамовая кислота предотвращают лизис образовавшихся сгустков, связываясь с активными участками плазминогена, что препятствует его взаимодействию с фибрином и проникновению в формирующийся тромб. Антифибринолитические средства часто применяют, местно или системно, для купирования кровотечений со слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий (уровень убедительности доказательств B). Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами факторов свертывания крови. [12, 13]

### **4.4 Местное лечение**

При легких формах БВ, когда DDAVP не может быть использован, и особенно в стоматологии (например, при удалении зуба) в качестве альтернативы введения

концентратов факторов свертывания крови можно использовать местные гемостатические средства, такие как фибриновый клей отдельно или в сочетании с  $\epsilon$ -АКК. [15, 16]

#### 4.5 Заместительная терапия концентратами vWF/FVIII

При отсутствии эффекта от DDAVP препаратом выбора для лечения и профилактики БВ являются вирус-инактивированные концентраты vWF/FVIII, которые содержат большое количество vWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому нормальной плазмы крови человека (уровень убедительности доказательств А).

В процессе производства препаратов для лечения БВ возможно удаление части мультимеров и нарушение структуры мультимеров и, как следствие, нарушение их функциональной активности. В связи с этим предпочтения должны отдаваться препаратам, имеющим следующие характеристики:

- не должны содержать фактор VIII в концентрации, превышающей концентрацию фактора Виллебранда, т.к. создание избыточной активности фактора VIII в крови больных с БВ в сравнении с активностью фактора Виллебранда может привести к развитию тромбозов, опасных для жизни;
- необходимо учитывать соотношение между VWF:RCo и FVIII:C при определении дозы, необходимой для введения;
- препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры VWF, имеют сравнительно более выраженные гемостатические свойства;
- должны обладать высокой вирусной безопасностью.

Применение плазматических концентратов фактора FVIII, стандартизованных по фактору Виллебранда, создает возможность проводить терапию в следующих режимах:

- по требованию, для купирования кровотечений
- в профилактическом режиме, для предотвращения возникновения геморрагического синдрома.

Дозу концентратов факторов плазматического фактора VIII + фактора Виллебранда, предназначенного для лечения БВ, необходимо рассчитывать на основании VWF:RCo активности, которая должна быть указана в инструкции производителя. Восстановление по VWF:RCo у взрослых должно быть приблизительно 1,5–2% на инфузированную МЕ VWF:RCo/кг массы тела. При введении дозы 50 МЕ/кг следует ожидать увеличение VWF:RCo в диапазоне 75 – 100 %. Таким образом, доза 50-60 МЕ VWF:RCo/кг массы тела рекомендована пациентам с низкой базовой активностью VWF:RCo. У детей уровень восстановления может быть ниже в силу физиологических особенностей.

В зависимости от типа БВ можно выбрать разные терапевтические подходы.

Тип/подтип БВ	Препарат выбора	Альтернативные методы и дополнительное лечение
1	DDAVP	Антифибринолитические средства, эстрогены, концентрат vWF/FVIII
2A	Концентрат vWF/FVIII	Антифибринолитические средства, эстрогены
2B	Концентрат vWF/FVIII	
2M	Концентрат vWF/FVIII	
2N	Концентрат vWF/FVIII	
3	Концентрат vWF/FVIII	Концентрат vWF/FVIII или тромбоконтрат

В целом, период полужизни VWF:RCo должен быть равен периоду полужизни FVIII:C в связи с этим концентраты vWF/FVIII назначаются каждые 12-24 часа при хирургических вмешательствах и идентичных состояниях, а также могут быть назначены в виде продолжительной инфузии.

#### 4.6 Лечение по требованию и краткосрочная профилактика

Для заместительной терапии при БВ используют различные модели:

- Лечение по требованию в случае возникновения кровотечения
- Профилактическое лечение для предотвращения кровотечений или его осложнений.
- Самостоятельное введение препаратов пациентом, если он прошел обучение и наблюдается в медицинском центре.
- Поскольку профилактическое лечение получает относительно небольшое число пациентов, до настоящего времени не проведено крупных исследований по клиническим исходам при профилактическом применении концентратов vWF/FVIII.

Концентраты vWF/FVIII показаны при БВ типа 3, типа 2B (поскольку использование DDAVP может вызвать транзиторную тромбоцитопению), а также всем пациентам с БВ типа 1 и 2, у которых отсутствует ответ или имеются противопоказания к назначению DDAVP. Несмотря на то, что минимальное значение vWF:RCo, необходимое для поддержания нормального гемостаза при БВ, не определено в ходе проспективных исследований, предварительные данные, полученные в результате ретроспективных исследований, свидетельствуют о том, что при значении vWF:RCo более 30% спонтанные кровотечения из слизистых оболочек возникают редко. [21]

#### **4.7 Тактика гемостатической терапии при кровотечении из слизистых носовой и ротовой полости**

Кровотечение из слизистых ротовой и носовой полости чаще наблюдается у молодых пациентов с болезнью Виллебранда.

Для остановки кровотечения назначается транексамовая кислота перорально или местно. При кровотечении из слизистых полости рта полоскания с транексамовой кислотой могут быть эффективны. Если на фоне терапии транексамовой кислотой не удается достигнуть эффекта, то назначается DDAVP или концентраты vWF/FVIII.

Во время кровотечений из полости носа фактор свертывания крови vWF/VIII вводят в дозе 40 - 50МЕ vWF /кг каждые 12 - 24ч в течение 2 –3 дней. Длительные или рецидивирующие носовые кровотечения могут потребовать местной терапии, например прижигания слизистой носа или лазерной терапии, и лечения транексамовой кислотой продолжительное время. [21] Лечение десневых кровотечений осуществляется по той же схеме, что и при носовых кровотечениях.

#### **4.8 Тактика гемостатической терапии при удалении зуба.**

- Неосложненное удаление одного зуба может быть проведено под региональной анестезией и под прикрытием транексамовой кислоты.
- При осложненных экстракциях показано назначение концентратов vWF/FVIII, чаще всего достаточно одного введения. Транексамовая кислота назначается на 5-7 дней. [21]
- При множественном удалении зубов, наличие острого воспаления в окружающих тканях гемостатическая терапия в течение первых трех дней после удаления проводится ежедневно. Местная анестезия не противопоказана. Общее обезболивание проводится с применением внутривенного наркоза и назначается по показаниям.
- Быстрая остановка кровотечения достигается посредством введения концентрата vWF/VIII за 1ч до удаления зуба. Объем гемостатической терапии может корректироваться в зависимости от конкретной клинической ситуации: характера патологического процесса в области удаленного зуба, объема оперативного вмешательства. При атравматичном удалении одиночных подвижных зубов и отсутствии послеоперационного кровотечения число введений концентрата vWF/VIII может быть сокращено.
- В послеоперационном периоде осмотр больного стоматологом осуществляется по показаниям. Применение местных гемостатических, тампонада лунки являются методом выбора.
- Сопроводительная терапия назначается совместно со стоматологом и/или челюстно-лицевым хирургом по показаниям.

#### **4.9 Тактика гемостатической терапии при меноррагиях.**

Лечение меноррагий у женщин с БВ:

- Транексамовая кислота
- DDAVP
- Концентраты vWF/FVIII
- Оральные комбинированные контрацептивы (КОК).



Транексамовая кислота снижает риск кровопотери во время менструации примерно на 50%, назначается только на время менструации, в некоторых случаях только на первые дни. Если транексамовая кислота и КОК неэффективны, возможно, назначение DDAVP или концентратов vWF/FVIII на время менструации. DDAVP назначается максимум на 3 дня в связи с риском задержки жидкости. [21]

Маточные кровотечения продолжительностью больше 7 суток являются показанием для заместительной гемостатической терапии. С этой целью вводят фактор свертывания крови vWF/VIII в дозе 40 -50 МЕ vWF /кг через 24ч в течение 2 – 4 дней в зависимости от интенсивности кровотечения.

Пероральные контрацептивы используются для купирования меноррагий по стандартным схемам, применяемым в гинекологии.

- **Гормональный гемостаз** - у женщин детородного возраста назначение пероральных контрацептивов (синтетические аналоги эстрогенов и гестагенов) по стандартным схемам. Гормоны можно назначать длительно для уменьшения продолжительности и обильности менструальных выделений.  
ЛНГ-ВМС «Мирена» (левоноргестрел)

- **Кровотечение на фоне органической патологии миометрия .**

После гистероскопии и результатов гистологического исследования определяется тактика ведения: гормональная терапия или оперативное лечение  
В перименопаузе при патологии эндометрия назначается абляция эндометрия

#### **4.10 Тактика гемостатической терапии при кровотечениях из ЖКТ**

Особое внимание требуется при лечении желудочно-кишечных кровотечений. При ангиодисплазии, которая выявляется у 1,1%-6,5% больных, проведение локальных гемостатических процедур, таких как электрокоагуляция, лазерная фотокоагуляция, склеротерапия, ангиография с эмболизацией не всегда эффективно [20].

Рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения без язвенного анамнеза могут быть обусловлены синдромом Heyde, при котором имеется сочетанная патология: аортальный стеноз, ангиодисплазия и желудочно-кишечные кровотечения. Причиной кровоточивости является оседание крупных мультимеров VWF на поврежденных аортальных клапанах в зоне измененного кровотока и постоянной повышенной нагрузки. Хирургическая коррекция аортальных клапанов приводит к нормализации кровотока, сохранению мультимерной композиции фактора Виллебранда и купированию кровотечений [20]. При рецидивирующих кровотечениях из ЖКТ гемостатическая терапия назначается в профилактическом режиме. Вторичная профилактика концентратами vWF/FVIII осуществляется в дозе до 40 МЕ VWF:RCo/кг 2-3 раза в неделю или чаще, в комбинации с транексамовой кислотой на короткий или продолжительный период.

**Лечение пациентов проводится совместно с гастроэнтерологом и назначением противоязвенной терапии.**

#### **4.11 Тактика гемостатической терапии при хирургических вмешательствах и других инвазивных процедурах.**

**Хирургические вмешательства должны проводиться в специализированных центрах по лечению гемофилии специалистами имеющими опыт лечения больных с**

## **болезнью Виллебранда при наличии коагулологической лаборатории и возможностью определения активности VWF и FVIII круглосуточно.**

Цель гемостатической терапии – достижение уровня FVIII:C > 50% (уровень убедительности доказательств А).

- Нагрузочная доза концентрата фактора vWF/FVIII составляет 50-60 ME VWF:RCo/kg для пациентов с низким исходным уровнем VWF:RCo.
- Поддерживающие дозы обычно ниже и составляют 25-40 ME VWF:RCo/kg каждые 12-24 часа. Через 24-48 часов концентрат вводится в режиме раз в день или через день в течение послеоперационной недели.
- Мониторинг прокоагулянтной активности (FVIII:C), максимальный уровень не должен превышать 150%, в связи с риском тромбозомболических осложнений.
- Коагулологические тесты должны проводиться в течение 7-10 дней в послеоперационном периоде с определением активности VWF и FVIII.
- Транексамовая кислота в дозе 10 мг/кг в/в за 30 минут до операции или 20-25 мг/кг перорально за 2 часа до операции. Течение послеоперационной недели транексамовую кислоту назначают каждые 6-8 часов. [21]

**Трансфузия тромбовзвеси назначают пациентам с тяжелым течением БВ если не удается достичь контроля гемостаза введением концентрата vWF/FVIII. [21]**

### **4.12 Лечение болезни Виллебранда во время беременности и родов**

При лечении беременных женщин с БВ необходимо знать как тип БВ, так и FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови.

- При легких и среднетяжелых формах (тип 1, тип 2 БВ) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к III триместру беременности, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии.
- В I и II триместрах беременности концентрация vWF повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей.
- При тяжелых формах (тип 1, тип 2, тип 3 БВ) активность vWF во время беременности возрастает недостаточно. При необходимости гемостатической терапии при этих типах БВ следует использовать концентраты, содержащие vWF [18]. Доза концентрата определяется в зависимости от уровня фактора VIII у пациентки, определенного в 28 – 30 недель беременности.
- При соответствующей профилактике женщины с БВ могут рожать самостоятельно, с проведением эпидуральной анестезии, если FVIII:C составляет не менее 40 %;
- кесарево сечение можно проводить при FVIII:C не менее 50 % [13, 19].
- У женщин с БВ повышен риск первичного и вторичного послеродового кровотечения, поскольку повышенная концентрация vWF в плазме крови снижается сразу же после родов. Риск более высок у женщин с БВ типа 2 по сравнению с женщинами с более распространенным типом БВ – типом 1.
- После родов концентрацию vWF у всех женщин с БВ необходимо определять в течение, по крайней мере 2–3 недель. Значительное снижение концентрации vWF

вскоре после родоразрешения может служить показанием к применению DDAVP [18].

- Выбор сроков и методов родоразрешения по стандартным акушерским показаниям. В большинстве случаев беременность и роды у пациенток с болезнью Виллебранда протекают без осложнений и даже оказывают благоприятное воздействие на клиническое течение заболевания. Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и в среднем на десятые сутки после кесарева сечения.

**Генетический риск наследования болезни Виллебранда составляет 50% независимо от пола плода.**

В таблице суммированы рекомендации по ведению женщин с БВ во время беременности и родов.

*Рекомендации по ведению женщин с БВ во время беременности и родов (цит. по [22])*

- Большое значение имеет поддержание контакта между Центрами комплексной помощи больным гемофилией и акушерами и наоборот.
- На раннем этапе и в III триместре беременности следует определять базовую активность FVIII и vWF.
- Кесарево сечение не рекомендовано в связи с риском кровотечения. В случае выполнения кесарева сечения значение FVIII:C должно составлять более 50 %.
- Проведение эпидуральной анестезии допускается при vWF:RCo более 40 %.
- Во время родов не следует накладывать скальп-электроды для наблюдения за ребенком.
- Следует избегать применения вакуум-экстрактора.
- После родов может быть показано проведение специального обследования, включая ультразвуковое исследование головы для исключения внутричерепного кровоизлияния.
- Акушерам следует помнить о риске отсроченного послеродового кровотечения у женщин с БВ.
- Через несколько дней после родоразрешения необходимо определить концентрацию vWF и активность FVIII.

## Новорожденные

Поскольку БВ в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, заболевание могут наследовать дети обоих полов. Тем не менее, дородовую диагностику БВ обычно не проводят, поскольку риск развития кровотечений у новорожденных в большинстве случаев невелик [22].

Тяжелую форму (тип 3) БВ можно диагностировать сразу же после рождения по образцу пуповинной крови, однако более легкие формы БВ диагностировать у новорожденного практически невозможно, поскольку после рождения концентрация vWF значительно повышается. Кажущийся нормальный результат теста может маскировать легкую форму БВ. Поэтому обследование ребенка следует отложить на несколько месяцев.

## Профилактика тромбоза.

Профилактика тромбоза не должна проводиться рутинно пациентам с БВ во время хирургического вмешательства. Она может быть назначена в связи с повышенным риском тромбоза больным, получающим высокие дозы концентрата vWF/FVIII (уровень убедительности доказательств А).

### 4.13 Профилактика кровотечений при болезни Виллебранда

У некоторых пациентов с тяжелыми формами БВ (в основном при БВ типа 3) наблюдаются рецидивирующие кровотечения со слизистых оболочек или кровоизлияния в суставы, напоминающие таковые при гемофилии. Такие кровотечения могут нарушать повседневную деятельность и могут приводить к нарушению функции суставов (артропатии). Артропатия также наблюдается у пациентов с БВ типа 2N, особенно в тех случаях, когда FVIII:C составляет менее 10%, и у пациентов с тяжелой формой БВ типа 1, у которых количество vWF и активность FVIII могут быть снижены. Рецидивирующие кровоизлияния в суставы вызывают боли, дегенеративные изменения сустава, отек и уменьшение ОДС. В таких случаях рекомендуется назначать профилактическое лечение [17] (уровень убедительности доказательств В). Однако данных ретроспективных или проспективных исследований по вторичной долгосрочной профилактике при БВ на сегодняшний день недостаточно. Поэтому рекомендации по режимам профилактики при БВ основаны на опыте профилактического лечения у больных гемофилией.

Профилактическое лечение сокращает длительность госпитализаций и снижает потребность в трансфузиях.

- Профилактика показана всем пациентам с БВ тип 3 и пациентам с качественными дефектами фактора Виллебранда, БВ тип 2, тяжелым течением тип 1 при наличии у них геморрагического синдрома
- Рекомендуется назначение плазматического фактора VIII + фактора Виллебранда (VWF:RCo) в дозе до 50 МЕ/кг массы тела по фактору Виллебранда 2 – 3 раза в неделю для предотвращения кровотечений.
- Активность VWF:Rco и FVIII:C должны постоянно контролироваться.

### 4.14 Терапия пациентов с аллоантителами к VWF.

Крайне редко у некоторых пациентов с типом 3 БВ могут вырабатывать аллоантитела к фактору Виллебранда.

- У пациентов с ингибиторами (алло-антителами анти vWF) применение факторов свертывания, содержащих vWF не эффективно, кроме того, может вызывать тяжелые посттрансфузионные реакции благодаря формированию иммунных комплексов (уровень убедительности доказательств Д).
- Назначается рекомбинантный фактор в больших дозах во время хирургического вмешательства. Шунтирующая (By-pass) терапия активированным протромбиновым комплексом (aPCC) и rFVII, также может быть назначена (уровень убедительности доказательств В).
- Рекомбинантный активированный фактор VII, (эптаког –альфа) - rFVIIa; Novoseven® «Novo Nordisk », Дания, Коагил –VII «Фармстандарт ОАО», Россия
- Активированный протромбиновый комплекс aPCC – Фейба ® “Бакстер” США

**Учитывая, что число пациентов с ингибитором к VWF немногочисленно, в мировой практике лечебные протоколы ведения при ингибиторной форме БВ не разработаны.**

**Препараты концентрата vWF/FVIII, используемые для терапии БВ в России:**

**Гемате® II (фактор свертывания крови FVIII+ фактор Виллебранда)**

**CSL Behring**

**Соотношение VWF/FVIII: 2,4/1**

**Показания**

Лечение и профилактика кровотечений или кровопотери во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессином неэффективна или противопоказана;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII);

Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность

**Гемате II** представляет собой препарат с высоким содержанием фактора Виллебранда, доказавший свою высокую клиническую эффективность на основании длительного опыта использования и на преимуществах по сравнению с другими препаратами с низким содержанием фактора Виллебранда. Размеры и относительный состав мультимеров максимально близки к таковым в нормальной плазмы человека, в связи с этим высокомолекулярные формы VWF обладают высокой ристоцетинкофакторной активностью и обеспечивают эффективный гемостаза. Гемате II являясь препаратом выбора для лечения болезни Виллебранда, стандартизованным по фактору Виллебранда, признан «золотым стандартом» профилактики и лечения кровотечений при болезни Виллебранда и является первым одобренным к применению в США, Европе и других странах. Гемате II сертифицирован в более чем 35 странах с 1982 года. Данные многочисленных исследований показали краткосрочную и долгосрочную безопасность и эффективность при коррекции гемостатических дефектов у пациентов с болезнью Виллебранда. Недавно проведенные исследования также показали гемостатическую ценность Гемате II в исключительных клинических условиях, в том числе при хирургических вмешательствах.

Все вышеперечисленное позволило российским экспертам в области лечения болезни Виллебранда, считать Гемате II препаратом выбора для лечения болезни Виллебранда. Учитывая то, что Гемате II содержит значительно больший уровень фактора Виллебранда по сравнению с фактором VIII, он рекомендуется в качестве препарата выбора при проведении заместительной терапии по требованию и для профилактики.

## **Вилате (фактор свертывания крови FVIII+ фактор Виллебранда)**

**Octapharma**

**соотношение VWF/FVIII; 0,9/1**

### **Показания**

Лечение и профилактика кровотечений при болезни Виллебранда (при количественном и/или качественном дефиците фактора Виллебранда);

Лечение и профилактика кровотечений при врожденной гемофилии А;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

### **Противопоказания:**

Детский возраст до 6 лет (в связи с недостаточностью данных); повышенная чувствительность

**Вилате** – относится к новому поколению концентратов фактора VIII(VWF/FVIII). Препарат не содержит альбумин, прошел двойную вирусную инактивацию. Выбранные методы очистки позволяют выделять комплекс VWF/FVIII в условиях, защищающих структуру белка. Вилате быстро растворяется в небольшом объеме растворителя, что позволяет сократить время проведения инъекции. Вилате характеризуется высокой степенью очистки в отношении обоих факторов- как VWF, так и FVIII, при этом сохранена триплетная структура VWF. Вилате не вызывает аккумуляции FVIII, характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Вилате сертифицирован в 26 странах Евросоюза, США, Канаде, Бразилии и Австралии. Проспективные клинические исследования эффективности и безопасности Вилате при проведении оперативных вмешательств у пациентов с различными типами БВ позволяют рекомендовать его для заместительной гемостатической терапии в качестве препарата выбора.

## **Иммунат (фактор свертывания крови FVIII)**

**Baxter**

**соотношение VWF/FVIII: 0,5/1**

**Показания:**

болезнь Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность, с осторожностью у детей до 6 лет.

**Иммунат** представляет собой высокоочищенный лиофилизированный концентрат комплекса факторов свертывания крови VIII и Виллебранда, приготовленный из человеческой плазмы, дважды вирусинактивированный (обработка горячим паром и сольвент-детергентная обработка). Комплекс фактор VIII/фактор Виллебранда состоит из 2 молекул, фактора VIII (FVIII) и фактора Виллебранда (VWF), с различными физиологическими функциями. Т.к. концентрация FVIII в 2 раза превышает концентрацию VWF, препарат преимущественно используется для лечения пациентов с Гемофилией А. Возможно использование Иммуната у пациентов с болезнью Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

**Список сокращений**

БВ – болезнь Виллебранда

FVIII – фактор VIII

FVIII:C – прокоагулянтная активность фактора VIII

vWF- фактор Виллебранда

vWF:RCo – ристоцетин кофакторная активность

vWF : Ag– антиген фактора Виллебранда

vWF : AgII– антиген II фактора Виллебранда

vWF:CB – коллагенсвязывающая активность

vWF:FVIIIВ- фактор Виллебранда фактор VIII связывающий тест

RIPA- агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцитином



GP1b $\alpha$  - рецептор на мембране тромбоцитов

ADAMTS-13 -металлопротеиназа

DDAVP– десмопрессин ( 1-диамино-8-D- аргинин вазопрессин)

ME- Международная Единица, соответствующая современным стандартам ВОЗ для препаратов фактора VIII

АКК -  $\epsilon$ - аминокaproновая кислота

Специализированные лаборатории , в которых выполняются базовые и специальные исследования по диагностике болезни Виллебранда находятся в ведущих Гематологических центрах РФ :

ФГБУ Гематологический центр Минздрава России

125167 Москва, Новый Зыковский проезд 4, тел.+7(495) 612 21 23

ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии

191024 Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16, тел. (812) 717-07-97

Кировский НИИ гематологии и переливания крови Минздрава России

610027 Киров, ул.Красноармейская, 72, тел. +7 (8332) 67 52 76

1. Scharrer I. Das von Willebrand-Syndrom. *Hämophilie-Blätter* 1994; 28: 60–63.
2. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb. Haemost.* 2006; 4 (10): 2103–2114.
3. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease (for the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis). *Thromb. Haemost.* 1994; 71: 520–525.
4. Sadler JE. Appendix II: A revised classification of Von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; 3 (Suppl. 2): 11–18.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Dini I. Epidemiological investigations of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454–459.
6. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 515–521.
7. Drewke E, Krey S, Schneppenheim R, Budde U. A variant of von Willebrand disease (Type 2N) resembling phenotypically mild or moderately severe haemophilia. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22 (Suppl. 1): 48–50.
8. Budde U, Schneppenheim R, Drewke E, et al. von Willebrand disease type Normandy in phenotypic mild haemophilia A and von Willebrand disease type 1. XXI International Congress of the World Federation of Haemophilia, 24–29 th April 1994, Mexico City: 191.
9. Mazurier C. von Willebrand disease masquerading as haemophilia A. *Thromb. Haemost.* 1992; 67: 391–396.
10. Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 598–602
11. Mazurier C, Meyer D. Factor VIII binding assay of von Willebrand factor and the diagnosis of type 2N von Willebrand disease – results of an international survey. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 270–274.
12. Kasper CK. von Willebrand disease. An introductory discussion for young physicians, 2004. [www.md.unc.edu/ISTH/publications/vwd\\_monograph/VWD\\_monograph.pdf](http://www.md.unc.edu/ISTH/publications/vwd_monograph/VWD_monograph.pdf). Accessed March 7, 2005; 58.
13. Scharrer I. Women with von Willebrand disease. *Haemostasiologie* 2004; 24: 44–49.
14. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 683–694.
15. Martinovitz U, Schulman S, Horoszowski H, Heim M. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. *Clin. Orthoped* 1996; 328: 65-75
16. Yanagiya K, Tanaka T, Sakamoto Y, et al Clinical application of Beriplast P in oral surgery. *Hayaku Ryohoh* 1992; 11(3): 174-179
17. Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand's disease (VWD). *Thromb. Res.* 2006; 118 (Suppl. 1): S3–S7.
18. Paul LF, Giangrande PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *World Federation of Haemophilia. Treatment of Hemophilia* 2003; 29:9
19. Caleizi C, Tsakiris DA, Behringer H, et al Two consecutive pregnancies and deliveries in patients with von Willebrand disease type 3. *Haemophilia* 1998; 4(6):845-849
20. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands De Wee E.M., Frank W.G. Leebeek F.W.G, Eikenboom J.C.J., *Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands. Semin.Thromb.Hemost.* 2011; 37(5): 480-487

21. Nordic Guidelines on von Willebrand disease. Version: April 23, 2008
22. Brown DL. Congenital bleeding disorders. *Curr Probl Pediatr Health Care* 2005; 35: 38–62.