

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА**

Рекомендации утверждены  
на IV Конгрессе гематологов России  
(апрель 2018)

Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко

**Авторы:**

Зозуля Н.И.<sup>1</sup>, Кумскова М.А.<sup>1</sup>, Лихачева Е.А.<sup>1</sup>, Свирин П.В.<sup>2</sup>

**Эксперты:**

Андреева Т.А.<sup>3</sup>, Васильев С.А.<sup>1</sup>, Давыдкин И.Л.<sup>4</sup>, Мамаев А.Н.<sup>5</sup>, Момот А.П.<sup>5</sup>, Петров В.Ю.<sup>2</sup>, Солдатенков В.Е.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва.

<sup>2</sup>ГБУЗ Морозовской Детской городской клинической больницы ДЗМ г. Москвы

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №37», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>5</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул

<sup>6</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербург

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018).

**Список сокращений**

ADAMTS-13 - металлопротеиназа

АКК -  $\epsilon$  - аминокaproновая кислота

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БВ – болезнь Виллебранда

GP1b $\alpha$  - рецептор на мембране тромбоцитов

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

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

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КТ - компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней 10

МНН – международное непатентованное наименование

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПВ - протромбиновое время

ТВ - тромбиновое время

СЗП – свежезамороженная плазма

СРБ – С-реактивный белок

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов

FVIII - фактор свертывания крови VIII

FVIII:C – прокоагулянтная активность фактора VIII

FIX - фактор свертывания крови IX

FXI - фактор свертывания крови XI

FXII - фактор свертывания крови XII

vWF- фактор Виллебранда

vWF:RCo – ристоцетин-кофакторная активность

vWF:Ag– антиген фактора Виллебранда

vWF:AgII – антиген II фактора Виллебранда

vWF:CB – коллагенсвязывающая активность

vWF:FVIIIb - фактор Виллебранда фактор VIII связывающий тест

PFA – анализатор функции тромбоцитов (platelet function analyzer)

RIPA- агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином

ЦНС - центральная нервная система

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	5
2. Классификация	5
3. Клинические признаки	8
4. Диагностика	9
5. Лечение	12
5.1. Заместительная терапия концентратами FVIII, содержащими vWF	13
5.2. Оперативное лечение	16
5.3. Десмопрессин	17
5.4. Гормональная терапия	18
5.5. Антифибринолитические средства	19
5.6. Иное лечение	19
6. Реабилитация	19
7. Стоматологическая помощь	20
8. Вакцинация	20
9. Диспансерное наблюдение	21
10. Ведение пациенток с БВ во время беременности и родов	21
11. БВ у новорожденных	22
12. Проведение лабораторных исследований	22
13. Нежелательная медикаментозная терапия	23
14. Особенности ведения пациентов с БВ	23
15. Обучение пациентов и членов их семей	24
16. Алгоритм ведения пациентов с БВ	25
17. Информация для пациентов	26
18. Список литературы	29

## **Введение**

Болезнь Виллебранда (БВ) - наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF).

БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Высокая вариабельность не только клинических проявлений со значительным количеством легких и малосимптомных форм, но и лабораторных показателей (FVIII, RIPA, vWF, vWF:Ag, vWF:CB) при БВ обусловлена генетическими мутациями в гене vWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом.

Существует ряд факторов, влияющих на течение БВ, среди которых выделяют:

- внутренние - генетические мутации в гене vWF;
- внешние - группа крови пациента, стресс, физические нагрузки, беременность, воспаление.

БВ встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм БВ — 1—2 на 10 000 человек; БВ 3 типа встречается с частотой 1:500 000 человек. Приблизительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [1].

Кодирование по МКБ-10: D68.0 – Болезнь Виллебранда.

## **Классификация**

Комитетом по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee – SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) в 2012 году пересмотрена и утверждена международная классификация БВ [2, 3] (табл. 1).

### БВ 1 и 3 типа

БВ 1 типа встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ 1 типа количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена. БВ 3 типа – 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 3 типа характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:С. БВ типа 3 встречается редко - 1–3% от всех пациентов с БВ.

### БВ 2 типа

У пациентов с БВ 2 типа наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении vWF:RCo (vWF:CB)

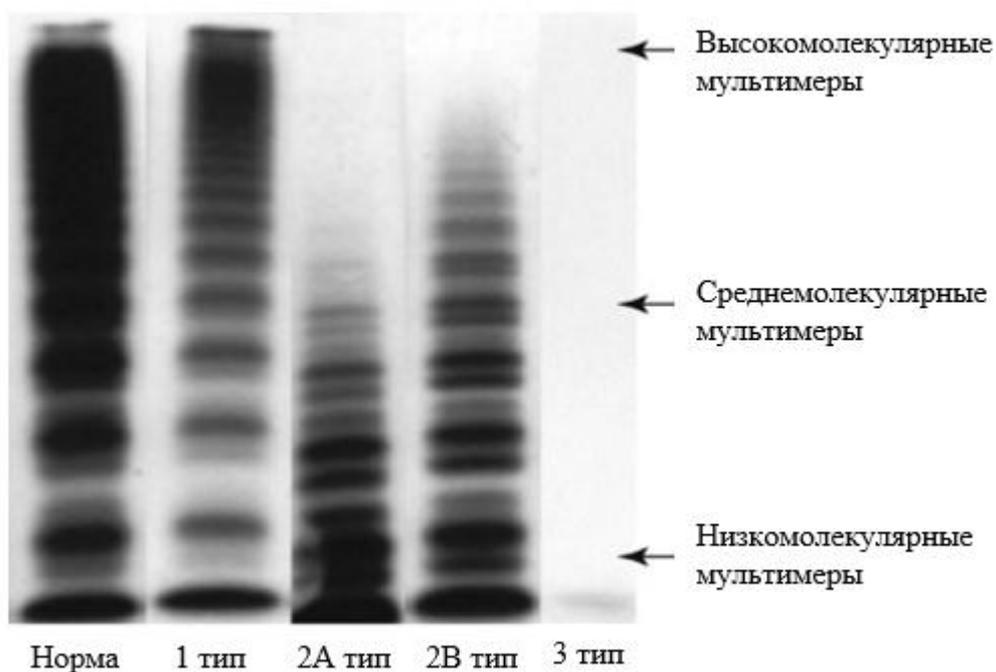
или vWF:FVIII по отношению к количеству vWF, определяемому по его антигену (vWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов БВ 2 типа используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры) (рис.1). Классификация подтипа БВ типа 2 является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов.

**Таблица 1. Классификация болезни Виллебранда**

Тип заболевания	Частота, %	Характеристика
Тип 1	70	Частичный дефицит vWF; уровень FVIII нормальный или сниженный пропорционально степени снижения vWF
Тип 2	25	Качественные дефекты vWF
2А		Снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF вследствие повышенной чувствительности к протеазе ADAMTS13
2В		Повышение аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов, избыточное связывание vWF с тромбоцитами
2М		Снижение ристоцетин-кофакторной активности vWF при нормальном содержании антигена vWF; нормальная мультимерная структура vWF
2N		Снижение аффинности к FVIII
Тип 3	5	Практически полное отсутствие vWF с низкой активностью FVIII

#### 2А тип

У пациентов с БВ 2А типа 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, а также с дефектами сборки мультимеров vWF вследствие нарушения димеризации (2А тип, фенотип IID) или мультимеризации (2А тип, фенотипы IC, IC Майами и IE). При фенотипах IC и IC Майами БВ 2А типа повышается относительная доля протомеров. Более того, уменьшается доля крупных мультимеров vWF, поэтому при электрофорезе отсутствуют полосы, соответствующие протеолитическим фрагментам (например, триплетам). При фенотипе IE БВ 2А типа нарушена триплетная структура мультимеров vWF, что выражается в отсутствии при электрофорезе внешних полос и образовании выраженных внутренних полос [3].



**Рисунок 1. Мультимерная структура фактора заболевания в зависимости от типа болезни Виллебранда.**

#### 2В тип

БВ 2В типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Результатом этого является уменьшение количества крупных мультимеров vWF. В редких случаях повышенное сродство vWF к GPIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров vWF, и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров vWF [4]. 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.

#### 2М тип

БВ 2М типа 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 2M типа наблюдается непропорционально низкая  $vWF:RCo$  относительно  $vWF:Ag$ .

#### 2N тип

БВ 2N типа (Нормандия) был впервые описан в 1990 г. 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 - 5–22%) [4]. 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 [3].

#### Клинические признаки

Основное проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или посттравматического характера.

При БВ 1 и 2 типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости: экхимозы, кровотечения из слизистых (десневые, носовые, луночковые), меноррагии, кровотечения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных диагностических процедур.

При типах БВ, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2A, 2N, 3), часто наблюдается смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома. БВ 3 типа по своим проявлениям схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия  $vWF$  и, как следствие, FVIII. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы. Несмотря на идентичность клинических проявлений, у пациентов с БВ симптоматика менее выражена, чем у больных гемофилией, и всегда сочетается с кровотечениями по микроциркуляторному типу [5].

Жизнеугрожающие кровотечения более характерны для БВ 3 типа. К ним относятся:

- кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС);
- кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);
- кровотечения/кровоизлияния в шею/горло;
- забрюшинная гематома.

## Диагностика

Диагностика начинается со сбора персонального и семейного анамнеза о наличии геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы, носовые кровотечения, гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений, длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства. Геморрагические проявления при БВ неспецифичны и сходны с проявлениями при других нарушениях гемостаза. Заподозрить БВ возможно при наличии следующих клинических признаков [6]:

- кровотечения из незначительных порезов или ран, которые длятся более 15 мин и/или отсроченно возникают в течение 7 дней после травмы;
- эпизоды длительного или повторного кровотечения после хирургического вмешательства или экстракции зубов, в том числе отсроченного характера в течение первых 7—10 дней;
- спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы;
- носовые кровотечения, которые длятся более 10 мин, несмотря на физическую компрессию, или требующие медицинского вмешательства;
- наличие крови в кале без видимой причины;
- желудочно-кишечные кровотечения, не объяснимые язвами или портальной гипертензией;
- любые обильные маточные кровотечения, которые длятся более 7—10 дней;
- признаки мезенхимальной дисплазии и ангиодисплазии;
- наличие забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;
- развитие геморрагического синдрома при приеме таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, НПВС, клопидогрел, варфарин или гепарин;
- БВ в семейном анамнезе.

При проведении физикального обследования рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей [7]. Возможно выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия) при БВ 3 типа. При осмотре также могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые, меноррагии). Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии.

## Лабораторная диагностика

Для уточнения диагноза рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования [8]. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий.

Первым этапом лабораторной диагностики рекомендуется проведение коагулологического скрининга, включающего следующие показатели:

- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов по Фонио;
- исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами - ристоцетином, коллагеном, АДФ, тромбином, адреналином;
- определение АЧТВ, ПТИ, ТВ и фибриногена.

Скрининг может быть проведен в городских диагностических центрах пациентам с геморрагическим синдромом.

Для верификации диагноза БВ рекомендуется проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических исследований:

- соотношение vWF:RCo/vWF:Ag (обязательно);
- FVIII:C (обязательно),
- уровень RIPA в двух концентрациях ристомицина (для уточнения типа БВ);
- анализ мультимеров vWF (в неясных случаях).

Специфические тесты могут быть выполнены в специализированных центрах по лечению коагулопатий.

**Таблица 2. Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда**

Исследование	Тип болезни Виллебранда					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Количество тромбоцитов	N	N	↓/N	N	N	N
Время свертывания	↑/N	↑	↑	↑	N	↑
АЧТВ	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N
FVIII:C	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	↓	< 10%
vWF:RCo	↓	< 20%	↓	↓	N/↓	< 5%
vWF:Ag	↓	↓/N	↓/N	↓/N	N/↓	< 5%
vWF:CB	↓/N	↓↓	↓	↓/N	N/↓	< 5%
Отношение vWF:RCo / vWF:Ag	> 0,7	< 0,7	< 0,7	N/↓	> 0,7	Вариабельно
RIPA	↓/N	↓/N	↑ при низкой концентрации	↓/N	N	Отсутствует
Мультимеры vWF	N/↓	Abs высокомолекулярных мультимеров	Abs высокомолекулярных мультимеров	N	N	Отсутствует

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели:

1. Анамнез заболевания, который должен включать 2 геморрагических эпизода, требующих терапии или 3 геморрагических эпизода одной и той же локализации.
2. Отягощенная наследственность - повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства.
3. Лабораторные данные (таблица 2).

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

Сложность диагностики болезни Виллебранда заключается также в том, что уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов: травма, воспаление, беременность, заместительная гормональная терапия, стресс. Поэтому при подозрении на БВ необходимы повторные лабораторные исследования, даже если при первом исследовании результаты нормальные [9—12].

Для дифференциальной диагностики в некоторых случаях требуется исследование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитофлуометрии.

Для исключения приобретенного дефицита vWF и с целью пренатальной диагностики рекомендуется исследование мутаций vWF.

Дифференциальный диагноз БВ у взрослых проводят со следующими заболеваниями:

- наследственные тромбоцитопатии;
- гемофилия;
- болезнь Рандю-Ослера;
- геморрагические мезенхимальные дисплазии;
- тромбоцитопении;
- дефицит других факторов свертывания крови (VII, X, XI, XII, XIII).

Если нет возможности провести полноценное двухэтапное коагулологическое исследование, а также в некоторых случаях для контроля проводимой терапии целесообразно выполнение интегральных тестов гемостаза: исследование свойств сгустка крови (тромбодинамика), тромбоэластография, тест генерации тромбина [7, 13—15].

Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившееся вследствие геморрагических проявлений. По показаниям проводятся следующие обследования:

- эзофагогастродуоденоскопия,
- ультразвуковое исследование сустава,
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости,
- ультразвуковое исследование мочевыводящих путей,
- ультразвуковое исследование забрюшинного пространства,

- ультразвуковое исследование матки и придатков,
- магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей,
- магнитно-резонансная томография головного мозга,
- рентгенография сустава,
- компьютерная томография органов грудной клетки,
- компьютерная томография головного мозга,
- риноскопия,
- кольпоскопия,
- ректороманоскопия,
- колоноскопия,

Для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) также рекомендуется проведение консультации специалистов. По показаниям возможны консультации:

- травматолога-ортопеда,
- хирурга,
- уролога,
- невролога,
- оториноларинголога,
- стоматолога.

### **Лечение**

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

Не все пациенты с БВ нуждаются в назначении терапии. Критерием начала лечения при наличии верифицированного диагноза БВ являются следующие показатели:

- возникновение умеренных/тяжелых, спонтанных/посттравматических кровотечений;
- хирургическое вмешательство;
- рецидивирующие кровотечения любой степени тяжести, снижающие качество жизни.

Поскольку БВ является комплексным заболеванием, возникающим в результате различных генетических дефектов и различающимся по степени тяжести, в терапии может использоваться широкий спектр лекарственных препаратов, помимо заместительной терапии плазматическими концентратами FVIII, содержащими vWF. Такие методы включают использование гормонов, антифибринолитических средств и десмопрессина (DDAVP) [16].

### **Заместительная терапия концентратами FVIII, содержащими vWF**

Для лечения и профилактики БВ рекомендовано применение вирусинактивированных концентратов FVIII, содержащих vWF и/или FVIII+vWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому в нормальной плазме человека [10].

Предпочтения должны отдаваться препаратам, в которых содержание FVIII не превышает концентрацию vWF, т.к. избыточная активность FVIII по сравнению с активностью vWF в крови больных с БВ может привести к развитию тромбозов. При подборе дозы важно учитывать соотношение между vWFR:Co и FVIII:C. Препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры vWF, обладают более выраженным гемостатическим эффектом. Возможно использование концентратов FVIII, стандартизованных (концентрат FVIII+vWF) и не стандартизованных (концентрат FVIII) по vWF.

Применение концентратов FVIII+vWF возможно для проведения терапии в следующих режимах:

- по требованию (для купирования кровотечения);
- в профилактическом режиме (для предотвращения возникновения геморрагического синдрома).

Дозу концентратов плазматического FVIII+vWF, предназначенного для лечения БВ, необходимо рассчитывать по активности фактора, содержащегося в большей концентрации в данном лекарственном препарате (FVIII:C или vWF:RCo).

Восстановление по vWF:RCo у взрослых должно быть приблизительно 1,5–2% при введении 1 МЕ vWF:RCo/кг массы тела. При инфузии 50 МЕ/кг следует ожидать увеличения vWF:RCo в диапазоне 75 – 100 %. Таким образом, доза 40-50 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.

Расчет дозы концентратов факторов свертывания крови и продолжительность лечения проводить проводится, исходя из вида кровотечения, базовой активности дефицитных факторов и цели лечения (табл. 3) [16].

Современная терапия БВ базируется на принципе «домашнего лечения»: самостоятельного введения препаратов пациентом на дому при условии обязательного обучения и наблюдения в специализированном медицинском центре. Решение о применении гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога [2, 5, 10].

Рекомендовано в исключительных случаях при отсутствии специфических гемостатических препаратов применение СЗП, криопреципитата. Однако это не должно являться постоянной практикой.

Профилактическое лечение концентратами факторов свертывания крови FVIII+vWF рекомендовано пациентам с тяжелым клиническим течением БВ (в основном 3 типа) с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы. Такие кровотечения могут существенно мешать повседневной деятельности и 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:C могут быть снижены. Активность vWF:RCo и FVIII:C при профилактической терапии рекомендовано контролировать по ситуации, а также планоно 1 раз в год [17].

**Таблица 3. Гемостатическая терапия по требованию при различных видах кровотечения**

Показания	Доза FVIII+vWF или FVIII, ME/кг	Режим введения	Цель
Легкие кровотечения из слизистых (носовые, десневые)	20	обычно однократно	Остановка кровотечения
Спонтанные или посттравматические умеренные кровотечения	20-40	обычно однократно	Остановка кровотечения
экстракция зубов	20-40	однократно	FVIII:C и vWF:RCo > 50%
Меноррагия дольше 7 суток или приводящая к анемизации	20-50	со 2-го дня меноррагии каждые 24 ч в течение 2 – 4 дней	Остановка кровотечения
Большое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно за 1 час до вмешательства 50—60, поддерживающая доза: 25—30 x 2 раза в сутки	В течение 2—4 сут, затем 1 раз в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед вмешательством и 36 ч после него FVIII:C и vWF:RCo > 80%
Малое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно перед началом вмешательства 30—50, поддерживающая доза: 15—25 x 2 раза в сутки	В течение 1—2 сут после вмешательства, затем 1 раз в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед вмешательством и 36 ч после него FVIII:C и vWF:RCo > 80%, FVIII:C > 50% в течение 7—10 дней

Для экстренного контроля эффективности терапии допустимо использование теста АЧТВ или тромбоэластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные

значения), однако, данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 40% – 50%.

Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В редких случаях (при выполнении хирургических вмешательств) возможно применение непрерывной инфузии при наличии подобного опыта. Во всех случаях необходимо сразу использовать достаточную дозу и соблюдать кратность введения препарата. Использование неадекватно низкой дозы и несоблюдение режима введения приводит к снижению эффективности, ухудшению состояния и увеличению расхода препарата. Слишком высокая доза может привести к развитию тромбозов [18].

**Таблица 4. Заместительная профилактическая терапия при БВ**

Показание/локализация кровотечения	тип БВ	Доза FVIII+vWF/FVIII, МЕ/кг массы тела	Режим	Начало профилактики
Гемартрозы	3	10-50	1-3 раза в неделю	после первого кровотечения
Желудочно-кишечные кровотечения	2	20-40	2-4 раза в неделю	после 2-3 кровотечений
Носовые/из слизистой ротовой полости, ведущие к анемизации	3	20-50	1-3 раза в неделю	после 3-4 кровотечений в год (обычно дети)
Меноррагии	любой тип	20-50	ежедневно в течение 3-4 дней во время менструации	женщины детородного возраста

Строго рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (плазматические) концентраты факторов свертывания VIII, содержащие vWF или рекомбинантные vWF.

Частая смена МНН может привести к повышению риска развития ингибитора к факторам, поэтому желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течение длительного времени (на протяжении многих лет). При этом предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в использовании, исходя из конкретных условий. Смена МНН у конкретного пациента при отсутствии зарегистрированных нежелательных явлений на введение используемого препарата и удовлетворительном клиническом ответе на терапию нежелательна и возможна после 100 экспозиционных дней введения концентратов факторов свертывания крови.

Имеющиеся индивидуальные колебания фармакокинетических параметров у каждого пациента требуют персонифицированной оценки фармакокинетической кривой. В случае

если у пациента такой анализ проведен, расчет дозы и кратности введения должен проводиться специалистом с учетом имеющихся данных.

Учитывая вариабельность фармакокинетических показателей у каждого конкретного пациента, заместительная терапия требует клинического и, при необходимости, лабораторного контроля. Клинический контроль должен проводиться гематологом при обращении пациента, родителями и самим пациентом постоянно. В основе клинического контроля лежит оценка динамики геморрагических проявлений и ее сопоставление с проводимой заместительной терапией. Лабораторный контроль включает определение активности дефицитных факторов в крови, тестов восстановления факторов и оценку фармакокинетической кривой (с расчетом периодов полувыведения факторов) [19].

Для оценки результативности проведения гемостатической терапии возможно проведение интегральных тестов: тест генерации тромбина, тромбодинамика в динамическом наблюдении.

### **Оперативное лечение**

У пациентов с БВ хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения как проявлений заболевания, так и не связанных с БВ заболеваний. Перед любым хирургическим вмешательством рекомендована консультация гематолога.

Желательно, чтобы хирургическое вмешательство проводилось специалистами, имеющими опыт лечения больных с БВ, в клинике с наличием коагулологической лаборатории и возможностью определения активности vWF и FVIII. Оперативное лечение лучше проводить в специализированном стационаре. Анестезиолог должен иметь опыт лечения пациентов с нарушениями свертываемости крови.

Любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры рекомендовано проводить на фоне заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови [2]. Цель гемостатической терапии при хирургическом лечении является достижение уровня FVIII:C > 50%. Ориентировочные дозы и режимы введения препаратов представлены в таблице 3. Нагрузочная доза концентратов факторов составляет 50-60 МЕ/кг массы тела пациента, поддерживающая доза обычно ниже – 25-40 МЕ/кг массы тела пациента каждые 12-24 часа. Через 24-48 часов концентрат вводится в режиме раз в день или через день в течение послеоперационной недели.

При необходимости возможно дополнительное назначение ингибиторов фибринолиза (транексамовой кислоты) в дозе 10 мг/кг в/в за 30 минут до операции или 20-25 мг/кг перорально за 2 часа до операции. В течение послеоперационной недели транексамовую кислоту назначают каждые 6-8 часов.

Необходим строгий мониторинг коагулограммы, активности факторов свертывания крови и скрининг на наличие ингибитора к ним. Обязателен контроль прокагулянтной активности в послеоперационном периоде в течение 7-10 дней с определением активности

vWF (по возможности) и FVIII:C, максимальный уровень FVIII:C не должен превышать 160% в связи с риском тромбоземболических осложнений [19].

При необходимости проведения инвазивных диагностических процедур, таких как люмбальная пункция, пункция артерии, эндоскопическое исследование с биопсией – ведение пациента такое же, как при хирургическом лечении. В случае, если у пациентов с тяжелым течением БВ не удастся достичь контроля гемостаза введением концентрата FVIII+vWF (или FVIII, содержащим vWF) возможно проведение трансфузии тромбоконцентрата или СЗП.

Рутинная профилактика тромбозов у пациентов с БВ при хирургическом вмешательстве не рекомендуется [18]. Она может быть проведена при наличии высокого риска тромбообразования больным, получающим высокие дозы концентрата FVIII+vWF, с учетом сопутствующей патологии.

Поскольку БВ является комплексным заболеванием, возникающим в результате различных генетических дефектов и имеющим различную степень тяжести, при терапии может использоваться широкий спектр лекарственных препаратов помимо заместительной терапии плазматическими концентратами FVIII, содержащими vWF, в том числе десмопрессин, гормональные препараты, антифибринолитические средства [15].

### **Десмопрессин**

При легких формах клинического течения БВ возможно назначение десмопрессина в качестве первой линии терапии, однако в случае слабого ответа на лечение или наличии противопоказаний к его назначению, препаратом выбора является концентрат FVIII, содержащий vWF [10, 18, 26].

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

Показаниями к назначению десмопрессина являются легкие формы клинического течения БВ 1 и 2 типов (кроме 2B). При БВ типа 3 отсутствует vWF, который мог бы высвободиться в ответ на DDAVP, а при более тяжелых клинических формах БВ 2 типа качественный дефект фактора не может быть компенсирован дополнительным высвобождением дефектных молекул vWF.

Поскольку ответ на DDAVP может различаться, пациенту следует ввести пробную дозу препарата при отсутствии кровотечения. Препарат вводится в терапевтической дозе с последующим определением FVIII:C через 30 мин (если препарат вводился в/в) и через 60 мин (если препарат вводился п/к). Критерием эффективности является увеличение прокоагулянтной активности FVIII > 50%. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение

концентрации vWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать DDAVP [5].

С терапевтической целью DDAVP вводится в/в медленно 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.

Повторное введение DDAVP в течение 48 ч вызывает истощение запасов vWF и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение), отсутствию адекватного ответа при последующем назначении этого препарата. При необходимости длительного лечения рекомендован переход на использование концентратов FVIII, содержащих vWF [20].

При назначении DDAVP необходимо помнить о связанных с препаратом нежелательных явлениях:

- транзиторная тахикардия;
- головная боль (обычно выражена умеренно);
- гипонатриемия
- задержка жидкости (вследствие антидиуретического эффекта DDAVP).

DDAVP следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, бронхиальную астму, тиреотоксикоз, хронический нефрит. Абсолютными противопоказаниями к назначению DDAVP являются:

- прогрессирующий атеросклероз;
- сердечная недостаточность;
- эпилепсия;
- беременность.

В РФ в настоящее время нет зарегистрированных препаратов DDAVP для лечения БВ.

### **Гормональная терапия**

При умеренно выраженных меноррагиях возможно назначение заместительной гормональной терапии: оральных контрацептивов по стандартным гинекологическим схемам, содержащих эстроген и прогестерон, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. Заместительную гормональную терапию назначают после исключения тромбофилии. При введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo в плазме.

Гормоны можно назначать длительно для уменьшения выраженности менструальных выделений. Несмотря на необходимость дополнительного изучения данного вопроса, клинические данные указывают на то, что введение эстрогенов может использоваться для

остановки тяжелых маточных кровотечений. Гормоны можно назначать длительно для уменьшения продолжительности и обильности менструальных выделений.

В перименопаузе при патологии эндометрия и наличии маточных кровотечений возможно проведение абляции эндометрия [20].

### **Антифибринолитические средства**

Рекомендовано назначение ингибиторов фибринолиза (транексамовой кислоты) для предотвращения лизиса образовавшихся сгустков. Ингибиторы фибринолиза связываются с активными участками плазминогена, препятствуют его взаимодействию с фибрином и проникновению в формирующийся тромб. Антифибринолитические средства часто применяют (местно или системно) для купирования кровотечений из слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий. Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами факторов свертывания крови [2, 10].

### **Иное лечение**

При проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран, носовых кровотечениях возможно использование местных гемостатических препаратов. Данные препараты применяются совместно с заместительной терапией и призваны оптимизировать гемостатический эффект.

Проведение локальных гемостатических процедур, таких как электрокоагуляция, лазерная фотокоагуляция, склеротерапия, ангиография с эмболизацией не всегда эффективно рекомендовано при выявлении ангиодисплазии [16, 19].

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 vWF и купированию кровотечений. Данная терапия должна проводиться в дополнение к профилактическому лечению концентратами факторов с возможной комбинацией с антифибринолитическими препаратами. Лечение пациентов проводится совместно с гастроэнтерологом и назначением противоязвенной терапии.

### **Реабилитация**

При БВ 3 типа возможно поражение опорно-двигательного аппарата, существенно лимитирующего социальную адаптированность пациентов. Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата рекомендовано проведение функциональной реабилитации, санаторно-курортного лечения в санаториях ортопедического профиля [2, 17, 19].

План реабилитационных мероприятий должен разрабатываться совместно специалистами по восстановительной медицине, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови. Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

У пациентов с БВ целесообразно проведение школ психологической адаптации для пациентов с гемофилией.

### **Стоматологическая помощь.**

Пациентам с БВ рекомендовано проводить плановые стоматологические осмотры проводить не менее 2 раз в год.

Обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами. Однако необходимо иметь в свободном доступе гемостатические препараты (концентраты факторов свертывания, DDAVP, антифибринолитические препараты). Для пациентов с БВ важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку.

Проведение местной анестезии у пациентов с тяжелой формой БВ (тип3) рекомендуется только после введения концентрата FVIII+vWF. При легких формах заболевания введение концентратов факторов свертывания не является обязательным, у этой группы пациентов может быть использована терапия DDAVP [10, 20].

При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и врача гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры должны выполняться под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога.

При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой или других антифибринолитических препаратов с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов. При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может потребоваться госпитализация пациента в стационар.

### **Вакцинация**

Пациенты с БВ могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае необходимо проводить заместительную накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [19].

## Диспансерное наблюдение

Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой. Рекомендовано проводить осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости [19].

Диспансерное наблюдение за пациентами с БВ должно включать:

- обязателен динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибиторов к факторам свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация,
- оценку изменений психологического или социального статуса пациента,
- оценку состояния периферической венозной системы;
- лечение осложнений БВ: коррекция дефицита железа, ингибиторов;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, органов мочевыделительной и половой систем, патологии сердечно-сосудистой системы и др.

Ключевыми аспектами оценки улучшения состояния здоровья и качества жизни пациентов с БВ являются: предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствие спонтанных кровоизлияний [17].

## Ведение пациенток с БВ во время беременности и родов

При лечении беременных женщин с БВ рекомендовано знать тип БВ, а также измерить FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови пациентки. При легких и среднетяжелых клинических формах течения БВ (тип 1, тип 2) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к третьему триместру беременности, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии. В первых двух триместрах беременности концентрация vWF повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей.

При тяжелых клинических формах течения БВ активность vWF во время беременности возрастает недостаточно. При необходимости гемостатической терапии при этих типах БВ следует использовать концентраты FVIII, содержащие vWF. Доза концентрата определяется в зависимости от уровня фактора VIII у пациентки, определенного в 28 – 30 недель беременности [21].

При соответствующей профилактике женщины с БВ могут рожать самостоятельно, с проведением эпидуральной анестезии, если FVIII:C составляет не менее 40%.

Выбор сроков и метода родоразрешения по стандартным акушерским показаниям. В большинстве случаев беременность и роды у пациенток с БВ протекают без осложнений и даже оказывают благоприятное воздействие на клиническое течение заболевания. Опера-

тивное родоразрешение путем кесарева сечения можно проводить при FVIII:C не менее 50%.

Если ожидается рождение ребенка с БВ при решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), рекомендовано выбрать наиболее атравматичный способ. Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается БВ [22].

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 2 типа по сравнению с женщинами с БВ 1 типа. Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и не ранее десятых суток после оперативного родоразрешения.

У всех женщин с БВ целесообразно в послеродовом периоде в течение 2—3 недель проводить лабораторный контроль с определением активности vWF и FVIII [23].

### **БВ у новорожденных**

После родов рекомендуется отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свертывания крови. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До момента диагностики у новорожденных с ожидаемой БВ желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики БВ), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций.

Риск наследования болезни Виллебранда составляет 50% независимо от пола плода. Поскольку БВ в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, заболевания могут наследовать дети обоих полов. Тем не менее, дородовую диагностику БВ обычно не проводят, поскольку риск развития кровотечений у новорожденных в большинстве случаев невелик.

Тяжелую клиническую форму БВ (3 тип) можно диагностировать сразу же после рождения по образцу пуповинной крови, однако более клинически легкие формы БВ диагностировать у новорожденного практически невозможно, поскольку после рождения концентрация vWF значительно повышается. Нормальный результат теста может маскировать легкую форму БВ. Поэтому обследование ребенка следует отложить на несколько месяцев [24].

### **Проведение лабораторных исследований**

Лабораторные анализы лежат в основе диагностики и контроля у пациентов с БВ. Требования к условиям и технике отбора образцов и выполнения исследований не отличаются от стандартных. Важным аспектом лабораторных исследований является участие в системе контроля качества. При диагностике БВ оптимально участвовать не только в государственной, но и в международной системе контроля качества лабораторных исследований, охватывающей основные коагулологические параметры.

### **Нежелательная медикаментозная терапия.**

Пациентам с БВ нежелательно применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови. Применение таких препаратов может привести к развитию тяжелых кровотечений, которые не контролируются введением концентратов факторов свертывания крови. Однако развившийся тромбоз может потребовать применения антикоагулянтов. Предпочтение надо отдавать препаратам кратковременного действия. Каждый раз необходимо анализировать соотношение пользы и риска от применения антикоагулянтов и антиагрегантов.

### **Особенности ведения пациентов с БВ**

Гарантированное бесперебойное обеспечение концентратами FVIII+vWF/FVIII у пациентов с БВ, обучение применению этих препаратов членов семьи больных БВ является приоритетом в организации помощи пациентам с БВ.

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Для остановки кровотечений необходимо сразу применять эффективные дозы препаратов. Терапия недостаточными дозами не позволит остановить кровотечение, приведет к потере времени, нарастанию геморрагического синдрома и необоснованному расходу дорогостоящих препаратов.
2. При проведении домашнего лечения выбор препарата пациентом должен основываться на рекомендациях лечащего врача и быть обоснованным в соответствии с клинической ситуацией.
3. Гемостатическую терапию специфическими препаратами (концентратами факторов свертывания крови) необходимо начинать как можно раньше (в максимально сжатые сроки настолько насколько это возможно, желательно в течение первых 2-х часов после получения травмы или появления первых субъективных или объективных признаков кровоизлияния/кровотечения), поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Необходимо стремиться остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений. При наличии травмы пациент должен быть осмотрен гематологом в обязательном порядке.
4. Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.
5. Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту и др. НПВП (за исключением некоторых ЦОГ-2: кеторолака, нимесулида, ибупрофена, целекоксиб, парекоксиб и др.).
6. Следует избегать внутримышечных инъекций и пункции артерий.
7. Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния (например, лечебная гимнастика, плавание, терренкур).

8. Пациенты должны избегать ситуаций, связанных с высоким риском травм, в том числе занятия контактными видами единоборств, игр с тяжелым мячом, занятий на спортивных снарядах, и т.д.

### **Обучение пациентов и членов их семей.**

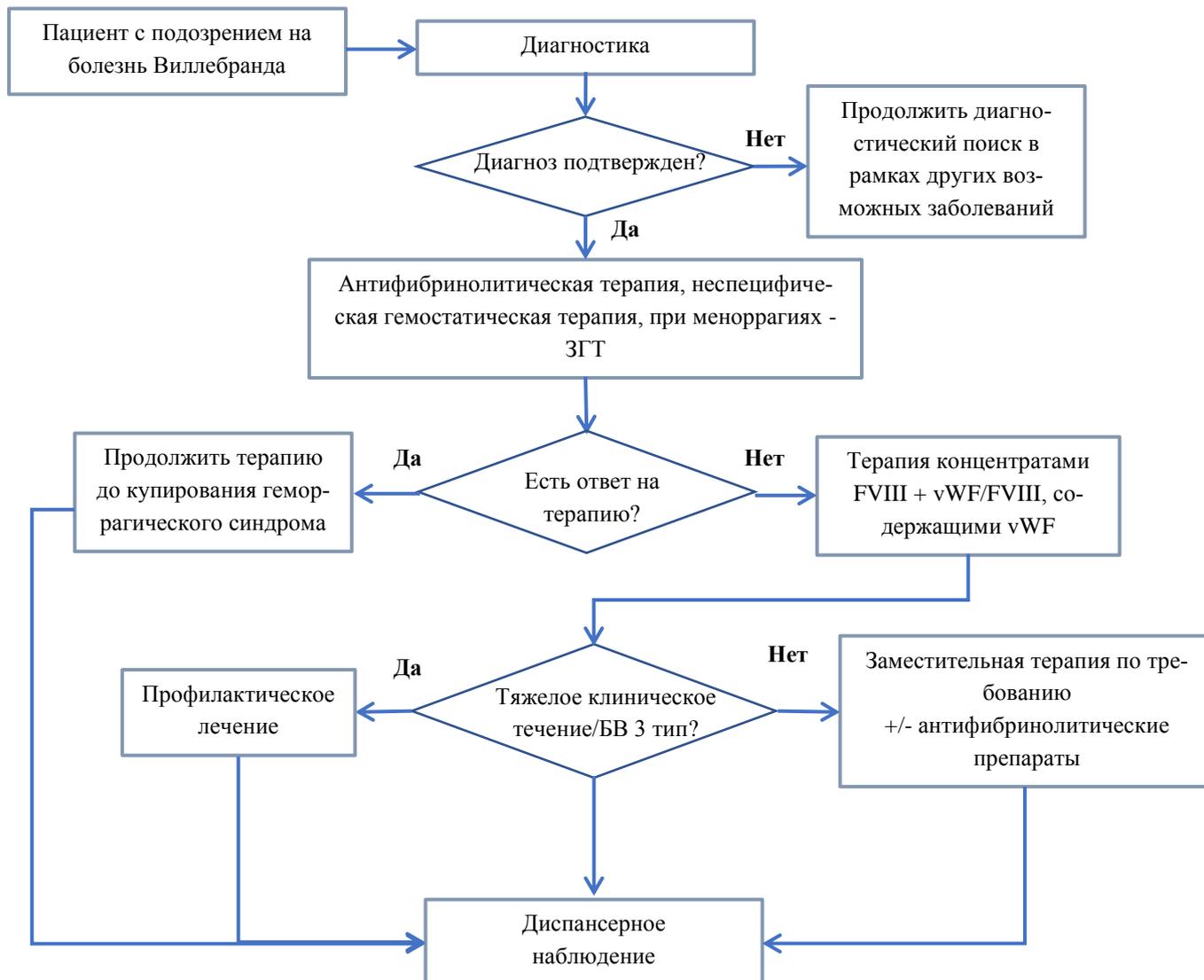
Обучение пациентов и членов их семей – необходимое условие обеспечения адекватной помощи больным БВ. Обучение начинается сразу после установления диагноза и проводится на постоянной основе врачами и медицинскими сестрами центра, в котором наблюдается пациент. Обучение проводится индивидуально при посещении центра и в рамках пациентской школы.

Основные направления обучения пациента и членов его семьи:

- что такое БВ,
- особенности детей, страдающих БВ,
- навыки оценки состояния ребенка,
- навыки оценки симптомов,
- характера и тяжести кровотечения,
- хранение и использование концентратов факторов свертывания крови,
- показания и дозы заместительной терапии,
- навыки проведения инфузии в домашних условиях,
- уход за венами,
- применение других гемостатических препаратов,
- физическая активность,
- психологическая и социальная адаптация,
- профессиональная ориентация,
- юридические аспекты.

Помимо врачей и медсестер к обучению пациентов и членов их семей необходимо привлекать психологов, юристов и членов общественных организаций, представляющих интересы больных с нарушениями свертывания крови.

## Алгоритм ведения пациентов с БВ



## Информация для пациентов

Центры по лечению пациентов с БВ:

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, отдел коагулопатий. Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167. Тел +7 (495) 612 29 12.

ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва, гематологическое отделение. 4-ый Добрынинский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049. Тел. +7 (499) 236 15 87.

Городской центр по лечению гемофилии СПб. ГБУЗ «Городская поликлиника № 37». Гороховая ул., д. 6, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 315 48 71.

НИИ гематологии и трансфузиологии. 2-ая Советская ул., д. 16, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 274 56 50.

ФГБУ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Красноармейская ул., д. 72, г. Киров, 610027. Тел. +7 (8332) 67 9197

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Краевой центр патологии гемостаза. Ляпидевского ул., д. 1, г. Барнаул, 656024. Тел. +7 (3852) 68 98 80.

### **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ БОЛЬНОГО НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

я, \_\_\_\_\_

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

Проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

в\_\* \_\_\_\_\_

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

«    » \_\_\_\_\_ г.

(подпись)

\* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ РОДИТЕЛЕЙ (ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) РЕБЕНКА НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

я, \_\_\_\_\_ ,

(Ф.И.О. полностью, степень родства или статус)

согласен на участие моего ребенка

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

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

Своевременно проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

В \_\_\_\_\_ \*

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

«\_\_» \_\_\_\_\_ г.

(подпись)

\* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

**Протокол гемостатической терапии концентратами факторов свертывания крови за**

\_\_\_\_\_ 200\_\_ года

**Ф.И.О. больного** \_\_\_\_\_

**Вес** \_\_\_\_\_ (кг)

**Дата рождения** \_\_\_\_\_ **Тел.** \_\_\_\_\_ **Диагноз** \_\_\_\_\_

№ п/п	Дата и время обострения	Характер обострения	Дата и время введения концентрата	Наименование препарата	М.Е. фактора	Клинический эффект (время наступления улучшения и его проявления - уменьш. боли, объема кровоизлияния и др.)	Подпись больного
1.	01.01.01	гемартроз прав. локтевого сустава	01.01.01 15.00		500	15.45 уменьшение боли	
2.							

Расчет дозы концентрата, необходимой для введения:

Острые гемартрозы: 1 сустав - 20 МЕ\кг массы тела

2 и более суставов - 30 МЕ\кг массы тела

Гематомы небольших размеров: 20 МЕ\кг массы тела

Забрюшинные гематомы: 40 МЕ\кг массы тела

Подпись лечащего врача

Подпись пациента

**ВНИМАНИЕ!**

Вводить концентраты факторов свертывания крови необходимо в самом начале кровоизлияния!

Для консультаций звонить по тел. \_\_\_\_\_ (круглосуточно)

## Список литературы

1. Руководство по гематологии в 3 томах / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005.
2. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:453—465.
3. 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; 4:2103—2114.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2007.
5. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии: монография / Под ред. И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. — Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017.
6. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood* 2014; 23:4037—4044.
7. De Wee EM, Frank WG, Leebeek FWG et al. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 480—448.
8. Budde U, Pieconka A, Will K et al. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:515—521.
9. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: ФормаТ, 2006.
10. Castaman G, Linari S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med* 2017; 6:45.
11. Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood* 2013; 122:3735—3740.
12. Quiroga T, Goycoolea M, Belmont S et al. Quantitative impact of using different criteria for the laboratory diagnosis of type 1 VWD. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1238—1243.
13. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамид, 2001.
14. Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring M et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thromb Res* 2014; 134: 393—40310
15. Tosetto A, Castaman G, Plug I et al. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1143—1148.
16. Brown DL. Congenital bleeding disorders. *Curr Probl Pediatr Health Care* 2005; 35:38—62.
17. Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand's disease (VWD). *Thromb Res* 2006; 118:S3—S7.

18. Van Schie MC, Wieberdink RG, Koudstaal PJ et al. Genetic determinants of von Willebrand factor plasma levels and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:550—556.
19. Lassila R, Holme PA, Landorph A et al. Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:495—502.
20. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:683—694.
21. Paul LF, Giangrande PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *World Federation of Haemophilia. Treatment of Hemophilia* 2003; 29:9.
22. Caleizi C, Tsakiris DA, Behringer H et al. Two consecutive pregnancies and deliveries in patients with von Willebrand disease type 3. *Haemophilia* 1998; 4:845—849.
23. Scharrer I. Women with von Willebrand disease. *Haemostasiologie* 2004; 24:44—49.
24. Шабалов Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных. *Педиатрия* 2000; 3:84—91.