

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ДЕТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР**  
**ОНКОЛОГИИ ГЕМАТОЛОГИИ и ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО**  
**НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА»**

**ТАШКЕНТ 2025**



«УТВЕРЖДАЮ»  
директор ИНСТИТУТА  
Д.И.Исмаилова

\_\_\_\_\_ 2025 год

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА»

ТАШКЕНТ 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА» .....	51
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА» .....	72

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И  
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ  
ВИЛЛЕБРАНДА»**

**ТАШКЕНТ 2025**

## 1. Вводная часть

1) Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D68.0	Болезнь Виллебранда
<a href="#">Скачать</a> (ссылка с <a href="#">МКБ</a> )	<a href="https://npngo.ru/uploads/media_document/">https://npngo.ru/uploads/media_document/</a> <a href="https://library.mededtech.ru/rest/documents">https://library.mededtech.ru/rest/documents</a> <u>ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей</u>

2) Дата разработки и пересмотра протокола-2025-2028 г;

3) **В разработке клинического протокола и стандарта внесли вклад:**

Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

1.	<b>Полатова Д.Ш.</b>	д.м.н., профессор, директор центра	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ) МЗРУз.г Ташкент
2.	<b>Ибрагимова С. З.</b>	д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ)
3.	<b>Арипова Н.В.</b>	заведующая 2-й онкогематологией	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ)
4.	<b>Еримбетова И. О.</b>	заведующая 3-й онкогематологией	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ)
5.	<b>Алмедова Н.Н.</b>	заведующая дневным отделением	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ)
6.	<b>Махамадалиева Г.З</b>	к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделение трансплантации	Республиканскийнаучно- практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент
7.	<b>Бергер И.В.</b>	к.м.н., заместитель главного врача	Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент.

8.	<b>Шадыебекова О.Б.</b>	заведующий лабораторий врач лаборант	Научно Практического Центра детской, онкологии гематологии и иммунологии (НПЦДОГИ) МЗРУз.г Ташкент
9.	<b>Киличева Г.Х.</b>	– к.м.н., врач физиотерапевт	РСНПМЦ Гематологии

#### 4) Рецензенты:

-**Махмудова А.Д.** - д.м.н., заместитель директора по научной работе Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

- **Саидов А.Б.** - д.м.н., заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии (ТМА), директор Республиканского центра крови (РЦК) МЗ РУз;

#### Дата и номер выписки из протокола обсуждения

5) Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии РУз 21 Апреля 2025 г., протокол № 4.

#### Экспертная оценка специалистов Экспертной группы при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан:

Исламов У.П. – к.м.н., проф. Заместитель директора Научно Практического Детского Центра Онкологии, Гематологии и иммунологии.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

#### Список сокращений

ADAMTS-13	металлопротеиназа;
АКК	€ - аминокaproновая кислота;
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время;
БВ	болезнь Виллебранда
GP1ba	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
КФС	концентрат факторов свертывания крови
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:FVIII	фактор Виллебранда
фактор VIII связывающий тест PFA	анализатор функции тромбоцитов (platelet function analyzer)
RIPA	агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином
IgG IgM	Иммуноглобулины G и M
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЦНС	центральная нервная система

7) Пользователи протокола по данной нозологии- врачи общей практики, терапевты, гематологи;

8) Категория пациентов в данной нозологии – взрослые;

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

**Классы рекомендаций:** *Уровень достоверности доказательств*

**Класс 1** – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

**Класс 2** – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

**Класс 3** – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

**Класс 4** – польза/эффективность менее убедительны.

**Класс 5** – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

*Уровень убедительности рекомендаций:*

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).  Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (+++ или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**2. Основная часть.**

## 1) Введение

Ссылка ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей

VWD Guidelines Management Summary Russian Nov 2023.pdf.

**https://npngo.ru/uploads/media\_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf?ysclid=m7vg0yhf66836310841**

von Willebrand disease - Wikipedia

von Willebrand disease: A guide for the internist | Cleveland Clinic Journal of Medicine

von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)1 - NICHOLS - 2008 - Haemophilia - Wiley Online Library.

von Willebrand Disease

https://npngo.ru/uploads/media

von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)<sup>1</sup>

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. При-близительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [1].

## 2) Определения

**Антиген фактора Виллебранда** - лабораторный показатель количества белка фактора Виллебранда.

**Активность фактора Виллебранда** - лабораторный показатель кофакторной активности фактора Виллебранда.

**Анализ мультимеров фактора Виллебранда** - анализ структуры фактора Виллебранда методом электрофореза.

**Болезнь Виллебранда** - наследственный дефицит или функциональная недостаточность фактора Виллебранда.

**Введение гемостатического лекарственного средства** (далее – ЛС) – вид лечения, при котором введение концентрата фактора (факторов) свертывания крови (далее – КФС) VIII или VIII+vWF осуществляют по факту возникновения кровотечения с целью гемостаза;

**Гемартроз** - кровоизлияние в полость сустава.

**Гематома** - это ограниченное скопление крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь.

**Гематурия** - наличие крови в моче сверх физиологических норм.

**Гемофилия А** - наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII

**Гемостатическая терапия** - терапия, направленная на остановку кровотечения.

**Иммунный ингибитор** – антитела к ФСК, блокирующие функциональную активность ФСК пациента или ФСК в составе КФС;

**Коагулограмма** - исследование свертывающей системы крови.

**Коагулопатия** – нарушение свертывания крови наследственного или приобретенного характера, обусловленное дефицитом фактора (факторов) свертывания крови;

**КФС** – гемостатическое ЛС, содержащее ФСК или их комплекс, применяемое для остановки или медицинской профилактики кровотечений;

**Международная единица активности (далее – МЕ) ФСК** – единица измерения активности ФСК. За одну МЕ активности ФСК условно принята 100 % активность ФСК, содержащегося в 1 мл нормальной донорской плазмы (пул) (стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1);

**Одна единица Бетезда** (далее – БЕ/мл (англ.: Bethesda Unit или BU/ml) – уровень содержания ингибитора в плазме крови пациента, которое приводит к 50 % снижению активности ФСК;

**Профилактическое введение гемостатических ЛС** – вид лечения, при котором проводят регулярное введение КФСК для поддержания достаточного для предотвращения кровотечения уровня остаточной коагуляционной активности ФСК VIII и (или) vWF в плазме крови пациента;

**Синдром Виллебранда** – приобретенная потеря активности vWF в том случае, если клинические симптомы и результаты лабораторных определений не соответствуют анамнезу заболевания;

**Специфическая активность (далее – СА) КФСК (чистота)** – содержание желаемого ФСК по отношению к другим присутствующим составляющим в ЛС, МЕ/мг общего белка;

**Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свертывание крови.

**Фактор Виллебранда** – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови, референтное значение vWF от 0,5 до 1,5 МЕ/мл (50–150 %);

**Целевой уровень ФСК** – минимально достаточная активность дефицитного ФСК в крови пациента, обеспечивающая остановку кровотечения.

### 3) Классификация

[von Willebrand disease: A guide for the internist | Cleveland Clinic Journal of Medicine](#)

[von Willebrand disease \(VWD\): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute \(NHLBI\) Expert Panel report \(USA\)1 - NICHOLS - 2008 - Haemophilia - Wiley Online Library.](#)

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).

**Таблица 1**

#### **Классификация болезни Виллебранда**

<b>Тип</b>	<b>Характеристика</b>
I	Частичный количественный дефицит vWF
II	Качественная недостаточность vWF

II A	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF.
II B	Качественный дефицит vWF с повышением сродства к GPIb тромбоцитов
II M	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF
II N	Значительное снижение способности vWF связываться с FVIII
III	Практически полное отсутствие vWF

### **Болезнь Виллебранда типа I и III:**

БВ типа I встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ типа I количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена. БВ типа III – 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 III характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:C. Для купирования острых кровотечений таким пациентам необходимо вводить vWF и FVIII. БВ типа I II встречается редко, только у 1–3% пациентов с БВ.

**Болезнь Виллебранда типа II:** У пациентов с БВ типа II наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в не пропорциональном снижении vWF:RCo (или vWF:CB) или vWF:FVIIIb по отношению к количеству vWF, определяемому по его антигену (vWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов БВ типа II используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры). Классификация подтипа БВ типа II является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов [4].

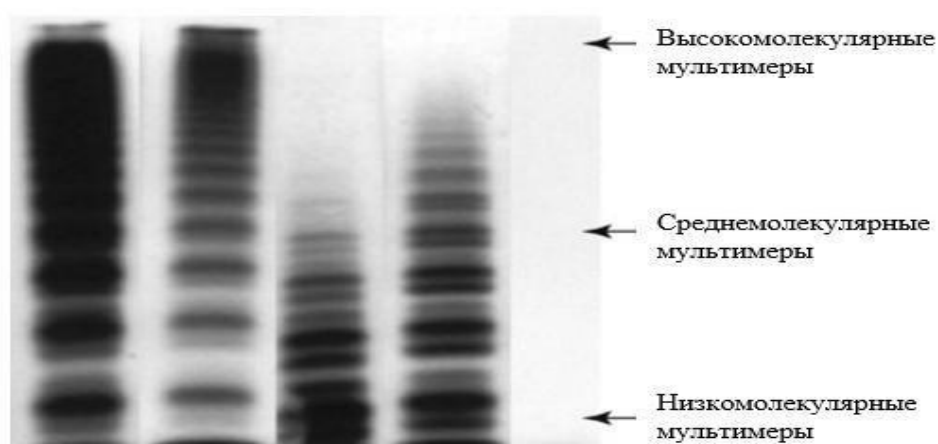
**Тип II A:** У пациентов с БВ типа II A наблюдаются изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF и сниженная vWF-зависимая адгезия тромбоцитов. Это связано с повышенной чувствительностью к металлопротеиназе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF, или с дефектами сборки мультимеров vWF вследствие нарушения димеризации или мультимеризации.

**Тип II В:** Тип IIВ БВ 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. Следствием 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 IIВ 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 II М:** Тип IIМ 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 IIМ наблюдается непропорционально низкая vWF:RCo относительно vWF:Ag.

**Тип II N:** У пациентов с БВ типа IIН 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 [5]. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести (FVIII:C составляет 5–22%). Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа IIН необходимы концентраты, содержащие как VWF, так и FVIII.

### **Мультимерная структура фактора заболевания в зависимости от типа болезни Виллебранда**



## Пути наследования болезни фон Виллебранда

Тип 1 БВ Аутосомно-доминантно

Частота проявления ~70%

БВ 2 типа 2А, 2В и 2М Аутосомно-доминантно

2N Аутосомно-рецессивно

БВ 3 типа Аутосомно-рецессивно

Таблица 2

## Приобретенная болезнь фон Виллебранда при различных заболеваниях

<b>Злокачественные заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Моноклональная гаммапатия неопределенного значения;</li><li>• Множественная миелома;</li><li>• Неходжскинская лимфома;</li><li>• Хроническая лимфоцитарная лейкемия;</li><li>• Макроглобулинемия Вальденстрема;</li><li>• Эссенциальная тромбоцитемия;</li><li>• Истинная полицитемия;</li><li>• Хроническая миелоидная лейкемия;</li><li>• Нейробластома.</li></ul>
<b>Иммунологические заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Системная красная волчанка</li></ul>
<b>Другие заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гипотиреозидизм;</li><li>• Дефект межжелудочковой перегородки;</li><li>• Аортальный стеноз;</li><li>• Проплапс митрального клапана;</li><li>• Желудочно-кишечная ангиодисплазия;</li><li>• Уремия;</li><li>• Гемоглобинопатии.</li></ul>
<b>Лекарственные препараты</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Вальпроевая кислота;</li><li>• Griseofulvin, Ciprofloxacin.</li></ul>

### 3. Методы, подходы и процедуры диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

### 1) Диагностические критерии

[von Willebrand disease: A guide for the internist | Cleveland Clinic Journal of Medicine](#)  
[von Willebrand disease \(VWD\): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute \(NHLBI\) Expert Panel report \(USA\)1 - NICHOLS - 2008 - Haemophilia - Wiley Online Library.](#)

### Критерии диагностики болезни фон Виллебранда:

1. Анамнез обильных кожно-слизистых кровотечений у пациента (не менее двух геморрагических эпизодов, требующих лечения, или трех геморрагических эпизодов одной и той же локализации);
2. Лабораторный анализ гемостаза для подтверждения БВ (активность vWF < 30 % (0,3 МЕ/мл);
3. Обильные кровотечения в семейном анамнезе.

*Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.*

### Жалобы и анамнез

- Рекомендуется всем пациентам при сборе анамнеза и жалоб, семейного анамнеза выяснять наличие проявлений геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы, носовые кровотечения, гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений (особенно из слизистых оболочек, в суставы, мышцы и мягкие ткани); длительных кровотечений после травм или хирургического вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента [4, 7, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

**Комментарии:** Геморрагические проявления при БВ неспецифичны и сходны с проявлениями при других нарушениях гемостаза.

Заподозрить БВ возможно при наличии **следующих клинических признаков:**

- кровотечения из незначительных порезов или ран, которые длятся более 15 мин и/или отсрочено 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.

Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента.

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.

#### **Физикальное обследование**

Рекомендуется у всех пациентов при диагностике БВ обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей. Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии [10, 17]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

**Комментарии:** 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 пораженного сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия) при БВ 3 типа. При осмотре также могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые, меноррагии).

## Лабораторная диагностика

[von Willebrand disease: A guide for the internist | Cleveland Clinic Journal of Medicine](#)

[von Willebrand disease \(VWD\): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute \(NHLBI\) Expert Panel report \(USA\)1 - NICHOLS - 2008 - Haemophilia - Wiley Online Library.](#)

**<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8.pdf>**

- Рекомендуется всем пациентам для диагностики БВ первым этапом диагностики назначение общего анализа крови и подсчет количества тромбоцитов по Фонио для верификации диагноза [2, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

- Рекомендуется всем пациентам для диагностики БВ первым этапом диагностики назначение коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), для верификации диагноза [2, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

- Рекомендуется всем пациентам проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических лабораторных тестов: vWF:Rco/vWF:Ag, FVIII:C, исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами - ристоцетином, коллагеном, аденозинфосфатом (АДФ), тромбином, адреналином, RIPA в двух концентрациях, vWF:CB, мультимерный анализ с целью верификации диагноза БВ [3, 4, 8, 19, 23, 30]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

**Комментарии:** В случае подозрения на БВ 2В типа агрегация с ристоцетином проводится в двух концентрациях, Специфические тесты могут быть выполнены в специализированных центрах по лечению коагулопатий. Для дифференциальной диагностики в некоторых случаях требуется исследование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитометрии.

- Рекомендуется в качестве третьего этапа диагностики пациентам для исключения приобретенного дефицита vWF и с целью пренатальной диагностики проведение молекулярно-генетической диагностики нарушений vWF [18, 31]. *Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - I).*

### Интерпретация лабораторных исследований:

**Общий анализ крови:** определяется анемия при значительных или рецидивирующих кровотечениях; тромбоцитопения при типе IIВ болезни Виллебранда.

**Коагулограмма:** может наблюдаться удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени, удлинение времени кровотечения.

Таблица 3

### Основные характеристики различных типов болезни Виллебранда [1-3]

Тип заболевания	VIII	VWF:Ag	VWF:RCo	VWF:RCo/VWF:Ag
I	↓ или N	↓ или N	↓	> 0,7
IIА	↓ или N	↓ или N	↓	< 0,7
IIВ	↓ или N	↓ или N	↓	Обычно < 0,7
IIМ	↓ или N	↓ или N	↓	< 0,7
IIN	↓	↓ или N	норма	> 0,7
III	Резко ↓	Практически отсутствует	Практически отсутствует	-

### Инструментальная диагностика

- Рекомендуется пациентам для уточнения диагноза БВ и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями с возможным наличием геморрагического синдрома [10].

По показаниям проводятся:

- 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.

*Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

**Комментарии:** инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений.

### **Консультации специалистов**

- Рекомендуются пациентам с БВ для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) [7, 23].

### **Показания для консультации узких специалистов:**

- консультация хирурга – определение показаний для хирургических вмешательств;
- консультация гепатолога – диагностика и лечение вирусного гепатита;
- консультация оториноларинголога – осмотр слизистых оболочек носа, диагностика источника кровотечения, лечение воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- консультация кардиолога – коррекция стойкой АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;
- консультация стоматолога – определение локализации кровоточащего участка слизистой, наличие подвижных зубов, инфильтрата в окружающих зуб тканях;
- консультация уролога – определение патологии мочевыделительной и половой системы;
- консультация офтальмолога – определение нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- консультация невропатолога – диагностика и лечение острого нарушения мозгового кровообращения;
- консультация нейрохирурга – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- консультация инфекциониста – подозрение на вирусные, бактериальные инфекции;
- консультация ревматолога – подозрение на наличие системного заболевания соединительной ткани;

консультация дерматовенеролога – диагностика кожно-венерологических заболеваний;  
консультация онколога – диагностика солидных опухолей;  
консультация фтизиатра – диагностика туберкулеза;  
консультация нефролога (эфферентолога) – определение показаний к терапии почечной недостаточности;  
консультация психолога – лечение и предупреждение психологических расстройств;  
консультация трансфузиолога – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;  
консультация реаниматолога – установка центральных венозных катетеров, лечение тяжелого сепсиса, шока, других жизнеугрожающих состояний;  
консультация гинеколога – определение патологии органов малого таза, источника кровотечений.

*Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV)*

**Комментарии:** консультации врачей позволяют определить нарушения в различных органах и системах вследствие состоявшегося (перенесенного ранее) кровотечения/кровоизлияния.

#### **Дополнительные исследования**

- Рекомендуется при диагностике БВ в случае невозможности проведения полноценного трехэтапного коагулологического обследования, а также в случае контроля терапии, выполнение интегральных тестов оценки гемостаза для выявления и мониторинга нарушений в свертывающей системе крови - тромбодинамики, тромбоэластографии, теста генерации тромбина [3, 16, 33].

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - IV)*

**Комментарии:** интегральные тесты - это лабораторные исследования, которые *in vitro* имитируют большинство физиологических процессов остановки кровотечения. Они не анализируют отдельные факторы свертывающей системы, а характеризуют конечный этап всего каскада свертывания - процесс превращение фибриногена в фибрин и образование фибринового сгустка.

#### **Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАК;  
- коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;

- определение активности факторов VIII;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII;
- VWF:Ag;
- VWF:RCo;
- группа крови и резус фактор.

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАМ;
- изучение соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag;
- изучение VWF:CB/VWF:Ag;
- RIPA в двух концентрациях;
- мультимерный анализ VWF в плазме;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, - - прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛат, АСат, глюкоза, С-реактивный белок);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующих протоколов диагностики и лечения и нормативно – правовых актов);
- ПЦР на маркеры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим нормативно – правовым актам в области трансфузиологии);
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек);
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография суставов (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- УЗИ суставов (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- компьютерная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- магнитно – резонансная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- УЗИ органов малого таза.

**Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- ОАК;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg) (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов HCV (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры на ВИЧ (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- Коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;
- определение активности факторов VIII, в случае первичной верификации диагноза;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII, в случае первичной верификации диагноза;
- VWF:Ag, в случае первичной верификации диагноза;
- VWF:RCo, в случае первичной верификации диагноза;
- Изучение соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag; VWF:CB/VWF:Ag в случае первичной верификации диагноза;
- изучение VWF:FVIII в случае первичной верификации диагноза;
- RIPA в двух концентрациях в случае первичной верификации диагноза;
- Биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛат, АСаТ, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочеви́на, глюкоза, С – реактивный белок);
- ОАМ;
- Группа крови и резус фактор;
- Рентгенография органов грудной клетки.

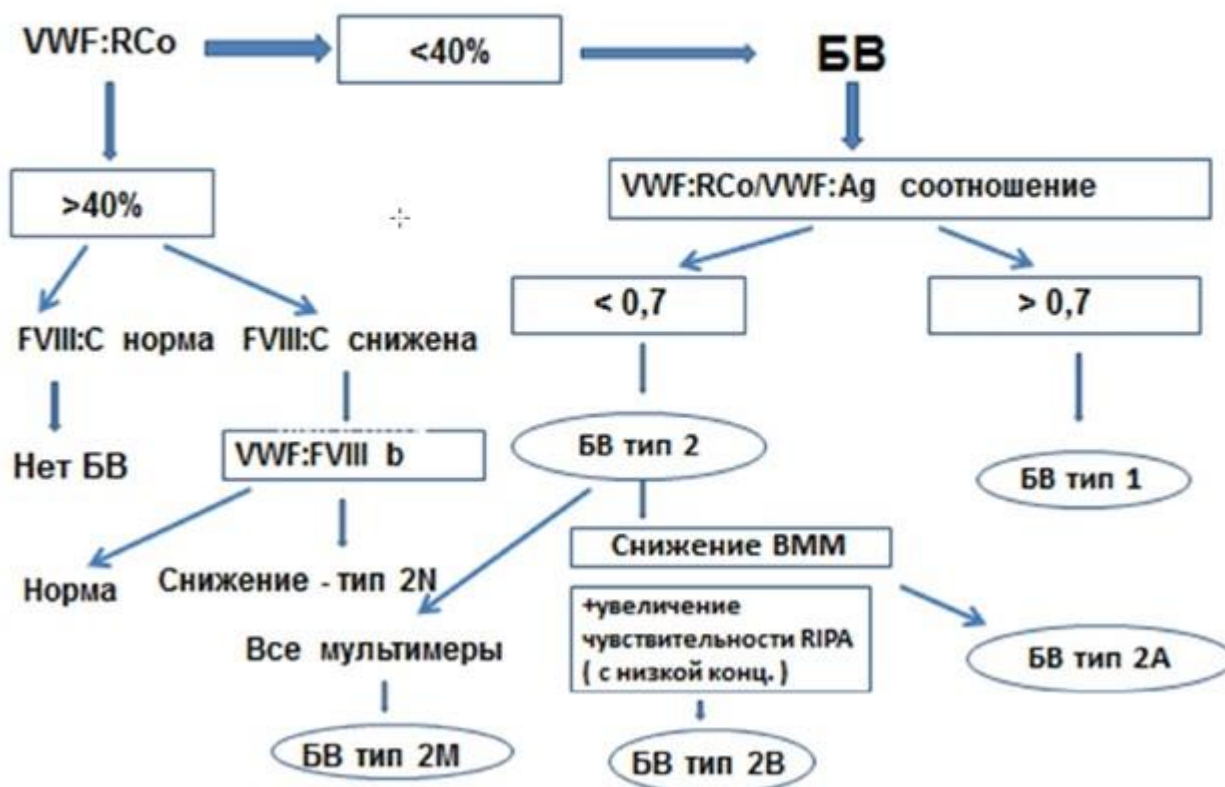
**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- Бактериологическое исследование биологического материала;
- Сывороточное железо, ферритин;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Рентгенография суставов;
- Эхокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек, малого таза);

- УЗИ суставов, мягких тканей;
- Компьютерная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- Магнитно – резонансная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- ФГДС;
- Определение *Helicobacter pylori*;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- Суточное мониторирования АД;
- Суточное мониторирование ЭКГ;
- Антиглобулиновый тест;
- Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза.

## **2) Диагностический алгоритм**

Алгоритм исследования пациента с подозрением на БВ (цитируется из заключения заседания Совета экспертов в области лечения болезни Виллебранда, 27 января 2011 г. в Москве) [12]



### 3) Дифференциальный диагноз

<https://www.genokarta.ru/>

<https://diseases.medelement.com/>

Дифференциальный диагноз при болезни Виллебранда проводится с гемофилией, тромбоцитопатиями/тромбоцитопениями, болезнью Стюарта-Прауэра, наследственной гипоконвертинемией

**Гемофилия** – наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови VIII или IX. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. Этим определяется, что болеют гемофилией лица мужского пола, а передатчицы патологического гена – женщины. Характерным проявлением геморрагического синдрома является гематомный тип кровотечения и развития гемартрозов. В коагулограмме определяется изолированное удлинение АЧТВ, снижение активности фактора VIII ниже 50%, и отсутствие нарушения со стороны содержания антигена VWF, VWF:RCo, мультимеров фактора Виллебранда.

**Тромбоцитопатии/тромбоцитопении** характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови - регистрируется в разной степени выраженности снижение числа тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов. При этом в коагулограмме протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание фибриногена не изменены, содержание факторов свертывания в пределах нормы. Длительность кровотечения нормальная или увеличенная. Диагноз устанавливается на основании электронной микроскопии тромбоцитов, исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами.

**Болезнь Стюарта-Прауэра** наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. При тяжелых формах дебют заболевания в период новорожденности (кефалогематомы). Имеют место профузные желудочно-кишечные кровотечения, подкожные гематомы, длительные носовые кровотечения, метроррагии. Гемартрозы крайне редки. В коагулограмме - удлинение протромбинового времени при одновременном, хотя и менее выраженном удлинении свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени. Снижена активность фактора X в плазме.

**Наследственная гипоконвертинемия** наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. Тип кровоточивости - смешанный микроциркуляторно-гематомный (кефалогематомы, желудочно-кишечные кровотечения, упорные носовые кровотечения, метроррагии). В коагулограмме имеет место изолированное удлинение свертывания плазмы в протромбиновом тесте при нормальных показателях общего времени свертывания крови, активированном частичном тромбопластиновом времени.

**Таблица 4**

**Дифференциальная диагностика болезни фон Виллебранда и гемофилии А.**

	<b>Болезнь фон Виллебранда</b>	<b>Гемофилия А</b>
Симптомы	Носовые, десневые, посттравматические, желудочно-кишечные кровотечения, экхимозы, менорагии	Суставные, мышечные кровотечения
Распределение по	Мужчины (1:200),	Мужчины (1:6000)

полу (частота)	женщины (1:500)	
Белок	Фактор Виллебранда	Фактор VIII
Функции	Адгезия тромбоцитов, стабилизирует FVIII	Фактор свертывания
Место синтеза	Эндотелиальные клетки и мегакариоциты	Гепатоциты
Хромосома	Хромосома12	X хромосома
Частота ингибирования	Редко	14-25% пациентов
Лабораторные тесты		
Время кровотечения	Часто abnormalное	Обычно нормальное
АЧТВ	Нормальное или ↑	Пролонгированное
Фактор VIII	Пограничный или ↓	↓ или отсутствует
VWF : Ag	↓ или отсутствует	Нормальный или ↑
VWF : RCo	↓ или abnormalный	Нормальный или ↑
VWF мультимеры	Нормальные или abnormalные	Нормальные

#### 4. Тактика

лечения:

<https://nodgo.org/sites/default/files/%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B8.pdf>

1) **немедикаментозное лечение** (общеохранительный режим, избегать травм, элементы здорового образа жизни, правильного питания, двигательной активности, режим дня и сна, диета (стол №15 (корректируется при наличии осложнений и/или сопутствующей патологии)));

2) **медикаментозное 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].

**Таблица 5**

**В зависимости от типа БВ можно выбрать разные терапевтические подходы**

<b>Тип заболевания</b>	<b>Препарат выбора</b>	<b>Альтернативные методы и дополнительное лечение</b>
I	Десмопрессина ацетат	Антифибринолитические средства, эстрогены, концентрат vWF/FVIII
IIA	Концентрат vWF/FVIII	Антифибринолитические средства, эстрогены
IIIB	Концентрат vWF/FVIII	
IIIM	Концентрат vWF/FVIII	
IIIN	Концентрат vWF/FVIII	
III	Концентрат vWF/FVIII	Концентрат vWF/FVIII или тромбоконтрат

**Заместительная терапия концентратами FVIII, содержащими vWF**

- Рекомендуется при терапии эпизода кровотечения у пациентов с БВ, для лечения и профилактики БВ применение вирус-инактивированных концентратов фактора свертывания крови VIII\*\* (ФСКVIII\*\*), содержащих vWF и/или концентрата фактора свертывания крови VIII+фактор Виллебранда\*\* (ФСКVIII+vWF\*\*) с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому в нормальной плазме человека [21, 26]. *Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - III).*

**Комментарии:** Предпочтения должны отдаваться препаратам ФСКVIII+vWF\*\*, в которых содержание FVIII не превышает концентрацию vWF, т.к. избыточная активность FVIII по сравнению с активностью vWF в крови пациентов с БВ может привести к развитию тромбозов, опасных для жизни. 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 ФСКVIII+vWF\*\*) и не стандартизованных (концентрат ФСКVIII\*\*) по vWF.

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

- по требованию (для купирования кровотечений) – (смотри таблицу 5);
- в профилактическом режиме (для предотвращения возникновения геморрагического синдрома) – (смотри таблицу 6).

Дозу концентратов плазматического ФСКVIII\*\*, 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% на введение 1ME vWF:RCo/кг массы тела. При инфузии дозы 50 ME/кг следует ожидать увеличения vWF:RCo в диапазоне 75 - 100 %. Таким образом, доза 40 - 50 ME vWF:RCo/кг массы тела рекомендована пациентам с низкой базовой активностью vWF:RCo.

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%.

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

**Формула расчета разовой дозы ЛС, содержащего vWF, для остановки или предупреждения кровотечения у пациентов с БВ:**

$$X = M \times (L - P) \times 0,5,$$

где X – доза ЛС для однократного введения (ME);

M – масса тела пациента (кг);

L – желаемый уровень активности vWF в плазме пациента (в процентах);

P – исходный уровень активности vWF у пациента до введения ЛС (в процентах);

0,5 – поправочный коэффициент.

При этом, необходимо учитывать, что 1 ME vWF, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание vWF в плазме пациента на 1,5–2 %.

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].

**Таблица 6**

**Гемостатическая терапия по требованию при различных видах кровотечения**

Показания	Доза FVIII+vWF или FVIII, МЕ/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 – 6 дней	Остановка кровотечения
Желудочно-кишечное кровотечение	40–50 однократно; поддерживающая доза 20–40 2 раза в сутки до полной остановки кровотечения	В течение 5–7 суток 40 МЕ/кг 1 раз в сутки	Остановка кровотечения, FVIII:C > 80 % и vWF:RCo > 50 %
Кровоизлияние в головной и (или) спинной мозг	50 однократно; поддерживающая доза 25–30 каждые 8 часов до полной остановки кровотечения	В течение 15 суток по 40–50 МЕ/кг 1–2 раза в сутки	Остановка кровотечения, FVIII:C 80–100 % и vWF:RCo > 50 %
Большое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно за 1 час до вмешательства	В течение 2–4 сут, затем 1 раз в сутки до снятия швов и	Перед вмешательством и 36 ч после него

	50—60, поддерживающая доза: 25—30 х 2 раза в сутки	заживления раны	FVIII:C и vWF:RCo > 80%
Малое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно перед началом вмешательства 30—50, поддерживающая доза: 15—25 х 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
Перелом трубчатых костей, костей таза или необходимость остановки кровотечения, угрожающего жизни	Насыщающая доза: однократно за 1 час до хирургического вмешательства 50—60, поддерживающая доза: 25—40 2 раза в сутки	В течение 1—2 суток после хирургического вмешательства, затем 2 раза в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед хирургическим вмешательством и через 36 часов после него FVIII:C и vWF:RCo до 100 %, в течение 5—10 дней FVIII:C и vWF:RCo > 80%

- Рекомендовано в случае отсутствия специфических гемостатических препаратов применение СЗП, криопреципитата.[2, 20, 22]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV).*

- Рекомендовано профилактическое лечение пациентам с тяжелыми формами БВ (в основном типа 3) с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы.[1, 2, 9, 20, 22] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV).*

**Комментарии:** такие кровотечения могут существенно нарушать повседневную деятельность 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. В таких случаях рекомендуется назначать профилактическое лечение концентратами факторов свертывания крови

FVIII+vWF. Активность vWF:RCo и FVIII:C при профилактической терапии рекомендовано контролировать по ситуации, а также планово 1 раз в год [17].

Таблица 7

**Заместительная профилактическая терапия при БВ**

Показание/ локализация кровотечения	тип БВ	Доза FVIII+vWF**, МЕ/кг массы тела	Режим	Начало профилактики
Суставы	Тип 3	10-50	1-3/нед	после первого кровотечения
Желудочно- кишечные кровотечения	Тип 2	20-40	2-4/нед	после 2-3 кровотечений
Носовые/из слизистой ротовой полости, ведущие к анемизации	Тип 3	20-50	1-3/нед	после 3-4 кровотечений в год
Меноррагии	любой тип	20-50	3-4 дня ежедневно при menses	женщины детородного возраста

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].

Поскольку частая смена МНН может привести к повышению риска развития ингибитора к факторам, 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.

### **Антифибринолитические средства**

- Рекомендовано использование ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота (АКК), транексамовая кислота) для предотвращения лизиса образовавшихся сгустков.[23]

*Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III).*

**Комментарии:** ингибиторы фибринолиза, 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 из слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий. Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами факторов свертывания крови.

### **Гормональная терапия**

- Рекомендуется проведение заместительной гормональной терапии у женщин. [21]

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III).*

**Комментарии:** при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo, и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применение содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. 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.

### **Десмопрессин**

- Рекомендуется DDAVP при легких формах БВ, 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.[5, 13, 16]

*Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).*

**Комментарии:** 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.

Показаниями к назначению десмопрессина являются легкие формы БВ типов 1 и 2 (кроме 2В). 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 [5].

Возможны нежелательные явления на 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), отсутствию адекватного ответа при последующем назначении этого препарата. При необходимости длительного лечения рекомендован переход на использование концентратов FVIII, содержащих vWF.

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.

Протокол введения DDAVP: у пациентов до назначения лечения необходимо предварительно провести тест с инфузией препарата 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 FVIII > 50%.

DDAVP 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.

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

#### 4.2 Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): необходимо указать уровни доказанности

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Концентраты фактора свертывания крови VIII** (ФСКVIII**), содержащих vWF и/или концентрата фактора свертывания крови VIII+фактор Виллебранда** (ФСКVIII+vWF**)	<ul style="list-style-type: none"> <li>человеческий <u>фактор свертывания крови VIII</u> (human coagulation factor VIII) Ph.Eur. Европейская Фармакопея</li> <li>фактор Виллебранда человеческого (human von Willebrand factor)</li> </ul> <b>Вилате® (Wilate®)</b>  <b>Гемате® П (Haemate® P)</b>	<p>Восстановление по vWF:RCo у взрослых должно быть приблизительно 1,5 - 2% на введение 1МЕ vWF:RCo/кг массы тела. При инфузии дозы 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.</p>	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/wilate">https://www.vidal.ru/drugs/wilate</a>
Ингибитор фибринолиза, антифибринолитики	<p>Транексамовая кислота</p> <p>Аминокапроновая кислота</p>	<p>10-15 мг/кг массы тела внутривенно</p> <p>100</p>	<p><a href="https://www.vidal.ru/drugs/tranexam_24038">https://www.vidal.ru/drugs/tranexam_24038</a></p> <p><a href="https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642">https://www.vidal.ru/drugs/aminocaproic_acid__18642</a></p>

		мг/кг внутривенно	
Гемостатики	Этамзилат	внутривенно (медленно) или внутримышечно. Оптимальная суточная доза составляет 10–20 мг/кг массы тела,	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126">https://www.vidal.ru/drugs/etamsylate_42126</a>
Препарат для регидратации и для парентерального применения	Натрий хлорид	0,9% NaCl (изотонического раствора) (примерно 5-10 мл/кг в первые 5-10 мин 10 мл/кг для детей).	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235">https://www.vidal.ru/drugs/sodium_chlorid_31235</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>
Препарат фактора VII свертывания крови <u>Гемостатическое средство</u>	Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa)	Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083">https://www.vidal.ru/drugs/factor_vii_coagulation_factor_vii_6083</a>
Аналог вазопрессина <u>Средство лечения несахарного диабета</u>	Десмопрессин	внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг).	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997">https://www.vidal.ru/drugs/desmopressin_43997</a>
Глюкокортикостероид	Дексаметазон	8-32 мг внутривенно	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484">https://www.vidal.ru/drugs/dexamethasone_3484</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/</a> <a href="https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf">https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf</a>
Антисептики	хлоргексидин 0,05%; этанол раствор 70, 90 %;	– раствор для наружного применения	<a href="https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450">https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine__21450</a>



превышать 160% в связи с риском тромбоэмболических осложнений. Коагулогические тесты (АЧТВ, FVIII, vWF:RCo, vWF:Ag) должны проводиться в течение 7 - 10 дней в послеоперационном периоде с определением активности vWF (по возможности) и FVIII:C.

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 ФСКVIII+vWF\*\* (или ФСКVIII\*\*, содержащим vWF) возможно проведение трансфузии тромбоконцентрата или СЗП.

### **Профилактика тромбоза**

- Не рекомендуется проводить всем пациентам рутинную профилактику тромбозов пациентам с БВ во время хирургического вмешательства [34]. *Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - III)*

**Комментарии:** Она может быть назначена в связи с повышенным риском тромбоза у пациентов, получающих высокие дозы концентрата FVIII+vWF\*\* с учетом коморбидности.

### **Иное лечение**

- Рекомендуется пациенткам консультация гинеколога для назначения пероральных контрацептивов (синтетические аналоги эстрогенов и гестагенов) для купирования меноррагий [16, 32]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

**Комментарии:** при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo, и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применение содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. 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.

- Рекомендуется пациентам с БВ использование ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота\*\*, аминокaproновая кислота\*\*) при проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при экстракции зубов, лечении ран, носовых кровотечениях [7, 15, 32, 33]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - I).*

**Комментарии:** Ингибиторы фибринолиза используются как дополнение к специфической заместительной терапии. Наиболее эффективны при кровотечениях из ран слизистых оболочек. Могут использоваться для лечения кровотечений других локализаций. Запрещено использовать при почечных кровотечениях.

- Рекомендуется пациентам с БВ в сочетании с ангиодисплазией (выявляется у 1,1% - 6,5% пациентов с кровотечениями из ЖКТ) проведение локальных гемостатических процедур, таких как электрокоагуляция, лазерная фотокоагуляция, склеротерапия, ангиография с эмболизацией [10, 20] *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

**Комментарии:** 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.

### **Местное лечение.**

При легких формах БВ, когда DDAVP не может быть использован, и особенно в стоматологии (например, при удалении зуба) можно использовать местные гемостатические средства, такие как фибриновый клей отдельно или в сочетании с  $\epsilon$ -АКК. (УД – С) [11].

### **Ингибиторная форма БВ**

Антитела к vWF зарегистрированы как редкое осложнение трансфузионной терапии у 3–10 % пациентов с БВ 3 типа. У людей с доказанным лабораторно

присутствием ингибиторов к vWF часто в анамнезе регистрируются аллергические реакции на трансфузию ЛС, содержащих vWF.

Выбор и расчет дозы ЛС при ингибиторной форме БВ:

- при титре ингибитора к vWF  $< 5$  БЕ/мл используют ЛС, содержащие FVIII и vWF в комбинации;

- суммарная доза КФС, содержащего FVIII, включает гемостатическую дозу, рассчитанную по формуле, и нейтрализующую дозу, которая составляет 40 МЕ/кг массы тела на одну единицу ингибитора;

**Тактика гемостатической терапии при кровотечении из слизистых носовой и ротовой полости [12].**

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. Лечение десневых кровотечений осуществляется по той же схеме, что и при носовых кровотечениях.

**Тактика гемостатической терапии при удалении зуба [8].**

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.

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 средств, тампонада лунки являются методом выбора.

Сопроводительная терапия назначается совместно со стоматологом и/или челюстно-лицевым хирургом по показаниям.

### **Тактика гемостатической терапии при меноррагиях [12].**

При лечении меноррагий у женщин с БВ могут быть использованы:

- 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. 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.

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

- Рекомендовано при лечении беременных женщин с БВ знать тип БВ, а также FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови пациентки [4, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – IV).*

**Комментарии:** При легких и среднетяжелых формах БВ (тип 1, тип 2) 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 БВ (тип 1, тип 2, тип 3) активность vWF во время беременности возрастает недостаточно. При необходимости гемостатической терапии при этих типах БВ следует использовать концентраты, содержащие vWF [4, 16, 21]. 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%.

-Рекомендовано при решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с БВ, выбрать наиболее атравматичный способ [4, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – IV).*

**Комментарии:** Кесарево сечение можно проводить при FVIII:C не менее 50%. Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается БВ.

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 БВ типа 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.

Выбор сроков и методов 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. Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и в среднем на десятые сутки после оперативного родоразрешения.

### **БВ у новорожденных**

- Рекомендовано после родоразрешения 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.[5, 10] *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III).*

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

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. Нормальный результат теста может маскировать легкую форму БВ. Поэтому обследование ребенка следует отложить на несколько месяцев.

### **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 терапию накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [19].

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

### **Показания для экстренной госпитализации:**

Кровоизлияния в жизненно важные органы (травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, травмы в области спины, шеи, желудочно-кишечные кровотечения, абдоминальные гематомы, массивная гематурия, острая хирургическая патология: острый аппендицит, прободная язва, перитонит, разрыв селезенки и др.). Госпитализация осуществляется в профильные отделения организаций здравоохранения в зависимости от наличия преобладающей симптоматики (хирургия, урология, неврология, нейрохирургия, травматология, ОРИТ и пр.), имеющих возможность консультации гематолога, проведения заместительной терапии и необходимых исследований. При отсутствии необходимости в проведении хирургического вмешательства показана

госпитализация в гематологическое отделение. Наличие нарушений витальных функций, признаков шока показана госпитализация в отделение интенсивной терапии.

**Показания для плановой госпитализации:**

Сопутствующие заболевания, требующие госпитализации в соответствии со стандартами лечения.

**Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.**

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведено исследование общего анализа крови с определением количества тромбоцитов	III	B
2	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	III	A
3	Выполнено определение активности факторов свертывания крови	II	A
4	Выполнено определение волчаночного антикоагулянта	III	B
5	Выполнена молекулярно-генетическая диагностика нарушений vWF	I	A
6	Выполнен анализ мультимеров	I	A
7	Проведена заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови в соответствии с выявленным дефицитом (при отсутствии противопоказаний)	I	A
8	Достигнуто повышение активности дефицитных факторов свертывания крови (при динамическом контроле проводимой терапии)	II	A

	<b>Заболевания, состояния дающие право пациентам на получение медицинской помощи за счет средств государственного бюджета в районном многопрофильном центре</b>	<b>Заболевания, состояния дающие право пациентам на получение медицинской помощи за счет средств государственного бюджета в областном многопрофильном центре</b>	<b>Заболевания, состояния дающие право пациентам на получение медицинской помощи за счет средств государственного бюджета в Республиканском научно-практическом медицинском центре гематологии</b>
--	---	--	--

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
9	Достигнуто купирование геморрагического синдрома	II	A
10	Проведена гемостатическая терапия компонентами крови (при отсутствии специфических лекарственных препаратов, при отсутствии противопоказаний)	IV	C
11	Достигнута положительная динамика клинических проявлений геморрагического синдрома у пациента в течение 24 часов от начала терапии	III	A

- 1) карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента.

<b>Болезнь</b> <b>Виллебранда</b> <b>(МКБ10:D68.0)</b>		Заместительная терапия факторами свертывания крови, симптоматическая терапия	Диагностика и лечение первичных пациентов
--	--	--	---

**7. Организационные аспекты протокола:**

**Информация об отсутствии конфликта интересов**

Авторы не имеют конфликта интересов

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОГО  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ  
«БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА»**

***1. Вводная часть***

1) Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10

Код	Название
D68.0	Болезнь Виллебранда

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

**Классы рекомендаций:** *Уровень достоверности доказательств*

**Класс 1** – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

**Класс 2** – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

**Класс 3** – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

**Класс 4** – польза/эффективность менее убедительны.

**Класс 5** – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

*Уровень убедительности рекомендаций:*

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью(++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).  Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (+++ или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

## 2. Основная часть.

**1) 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. При-близительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [1].

## 2) Определения

**Антиген фактора Виллебранда** - лабораторный показатель количества белка фактора Виллебранда.

**Активность фактора Виллебранда** - лабораторный показатель кофакторной активности фактора Виллебранда.

**Анализ мультимеров фактора Виллебранда** - анализ структуры фактора Виллебранда методом электрофореза.

**Болезнь Виллебранда** - наследственный дефицит или функциональная недостаточность фактора Виллебранда.

**Введение гемостатического лекарственного средства** (далее – ЛС) – вид лечения, при котором введение концентрата фактора (факторов) свертывания крови (далее – КФС) VIII или VIII+vWF осуществляют по факту возникновения кровотечения с целью гемостаза;

**Гемартроз** - кровоизлияние в полость сустава.

**Гематома** - это ограниченное скопление крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь.

**Гематурия** - наличие крови в моче сверх физиологических норм.

**Гемофилия А** - наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII

**Гемостатическая терапия** - терапия, направленная на остановку кровотечения.

**Иммунный ингибитор** – антитела к ФСК, блокирующие функциональную активность ФСК пациента или ФСК в составе КФС;

**Коагулограмма** - исследование свертывающей системы крови.

**Коагулопатия** – нарушение свертывания крови наследственного или приобретенного характера, обусловленное дефицитом фактора (факторов) свертывания крови;

**КФС** – гемостатическое ЛС, содержащее ФСК или их комплекс, применяемое для остановки или медицинской профилактики кровотечений;

**Международная единица активности** (далее – МЕ) ФСК – единица измерения активности ФСК. За одну МЕ активности ФСК условно принята 100 % активность ФСК, содержащегося в 1 мл нормальной донорской плазмы (пул) (стабилизированной цитратом натрия в соотношении 9:1);

**Одна единица Бетезда** (далее – БЕ/мл (англ.: Bethesda Unit или BU/ml) – уровень содержания ингибитора в плазме крови пациента, которое приводит к 50 % снижению активности ФСК;

**Профилактическое введение гемостатических ЛС** – вид лечения, при котором проводят регулярное введение КФС для поддержания достаточного для предотвращения кровотечения уровня остаточной коагуляционной активности ФСК VIII и (или) vWF в плазме крови пациента;

**Синдром Виллебранда** – приобретенная потеря активности vWF в том случае, если клинические симптомы и результаты лабораторных определений не соответствуют анамнезу заболевания;

**Специфическая активность (далее – СА) КФСК (чистота)** – содержание желаемого ФСК по отношению к другим присутствующим составляющим в ЛС, МЕ/мг общего белка;

**Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свертывание крови.

**Фактор Виллебранда** – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови, референтное значение vWF от 0,5 до 1,5 МЕ/мл (50–150 %);

**Целевой уровень ФСК** – минимально достаточная активность дефицитного ФСК в крови пациента, обеспечивающая остановку кровотечения.

### 3) 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).

**Таблица 1**

**Классификация болезни Виллебранда**

Тип	Характеристика
I	Частичный количественный дефицит vWF
II	Качественная недостаточность vWF
II A	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF.
II B	Качественный дефицит vWF с повышением сродства к GPIb тромбоцитов
II M	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF
II N	Значительное снижение способности vWF связываться с FVIII
III	Практически полное отсутствие vWF

### **Болезнь Виллебранда типа I и III:**

БВ типа I встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ типа I количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена. БВ типа III – 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 III характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:C. Для купирования острых кровотечений таким пациентам необходимо вводить vWF и FVIII. БВ типа I II встречается редко, только у 1–3% пациентов с БВ.

**Болезнь Виллебранда типа II:** У пациентов с БВ типа II наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в не пропорциональном 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 II используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры). Классификация подтипа БВ типа II является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов [4].

**Тип II A:** У пациентов с БВ типа II A 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 или мультимеризации.

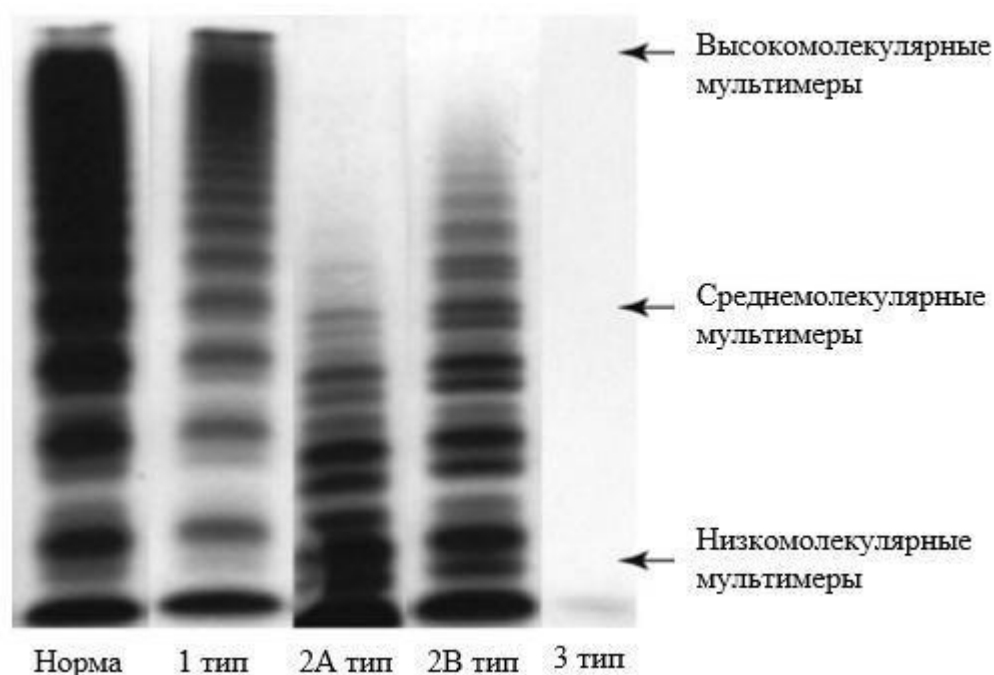
**Тип II B:** Тип II B БВ включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Следствием 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 II B 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 II М:** Тип IIМ 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 IIМ наблюдается непропорционально низкая vWF:RCo относительно vWF:Ag.

**Тип II N:** У пациентов с БВ типа IIН 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 [5]. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести (FVIII:C составляет 5–22%). Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа IIН необходимы концентраты, содержащие как VWF, так и FVIII.

#### Мультимерная структура фактора заболевания в зависимости от типа болезни Виллебранда



#### Пути наследования болезни фон Виллебранда

**Тип 1 БВ** Аутосомно-доминантно

Частота проявления ~70%

**БВ 2 типа 2А, 2В и 2М** Аутосомно-доминантно

**2N** Аутосомно-рецессивно

**БВ 3 типа** Аутосомно-рецессивно

**Таблица 2**

**Приобретенная болезнь фон Виллебранда при различных заболеваниях**

<b>Злокачественные заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Моноклональная гаммапатия неопределенного значения;</li><li>• Множественная миелома;</li><li>• Неходжскинская лимфома;</li><li>• Хроническая лимфоцитарная лейкемия;</li><li>• Макроглобулинемия Вальденстрема;</li><li>• Эссенциальная тромбоцитемия;</li><li>• Истинная полицитемия;</li><li>• Хроническая миелоидная лейкемия;</li><li>• Нефробластома.</li></ul>
<b>Иммунологические заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Системная красная волчанка</li></ul>
<b>Другие заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гипотиреозидизм;</li><li>• Дефект межжелудочковой перегородки;</li><li>• Аортальный стеноз;</li><li>• Проплапс митрального клапана;</li><li>• Желудочно-кишечная ангиодисплазия;</li><li>• Уремия;</li><li>• Гемоглобинопатии.</li></ul>
<b>Лекарственные препараты</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Вальпроевая кислота;</li><li>• Griseofulvin, Ciprofloxacin.</li></ul>

**3. Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения**

**Физикальное обследование**

Рекомендуется у всех пациентов при диагностике БВ обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей. Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии [10, 17]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

**Комментарии:** 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 пораженного сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия) при БВ 3 типа. При осмотре также могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые, меноррагии).

### **Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется всем пациентам для диагностики БВ первым этапом диагностики назначение общего анализа крови и подсчет количества тромбоцитов по Фонио для верификации диагноза [2,8]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

- Рекомендуется всем пациентам для диагностики БВ первым этапом диагностики назначение коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), для верификации диагноза [2, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

- Рекомендуется всем пациентам проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических лабораторных тестов: vWF:Rco/vWF:Ag, FVIII:C, исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами - ристоцетином, коллагеном, аденозинфосфатом (АДФ), тромбином, адреналином, RIPA в двух концентрациях, vWF:CB, мультимерный анализ с целью верификации диагноза БВ [3, 4, 8, 19, 23]. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

**Комментарии:** В случае подозрения на БВ 2В типа агрегация с ристоцетином проводится в двух концентрациях, Специфические тесты могут быть выполнены в специализированных центрах по лечению коагулопатий. Для дифференциальной диагностики в некоторых случаях требуется исследование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитометрии.

- Рекомендуется в качестве третьего этапа диагностики пациентам для исключения приобретенного дефицита vWF и с целью пренатальной диагностики проведение молекулярно-генетической диагностики нарушений vWF [18, 24]. *Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - I).*

### **Интерпретация лабораторных исследований:**

**Общий анализ крови:** определяется анемия при значительных или рецидивирующих кровотечениях; тромбоцитопения при типе ПВ болезни Виллебранда.

**Коагулограмма:** может наблюдаться удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени, удлинение времени кровотечения.

**Таблица 3**

**Основные характеристики различных типов болезни Виллебранда [1-3]**

Тип заболевания	VIII	VWF:Ag	VWF:RCo	VWF:RCo/VWF:Ag
I	↓ или N	↓ или N	↓	> 0,7
IIA	↓ или N	↓ или N	↓	< 0,7
IIБ	↓ или N	↓ или N	↓	Обычно < 0,7
IIМ	↓ или N	↓ или N	↓	< 0,7
IIН	↓	↓ или N	норма	> 0,7
III	Резко ↓	Практически отсутствует	Практически отсутствует	-

### **Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется пациентам для уточнения диагноза БВ и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями с возможным наличием геморрагического синдрома [10].

По показаниям проводятся:

- 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.

*Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V)*

**Комментарии:** инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений.

### **Консультации специалистов**

- Рекомендуются пациентам с БВ для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) [7, 23].

### **Показания для консультации узких специалистов:**

- консультация хирурга – определение показаний для хирургических вмешательств;
- консультация гепатолога – диагностика и лечение вирусного гепатита;
- консультация оториноларинголога – осмотр слизистых оболочек носа, диагностика источника кровотечения, лечение воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- консультация кардиолога – коррекция стойкой АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности;
- консультация стоматолога – определение локализации кровоточащего участка слизистой, наличие подвижных зубов, инфильтрата в окружающих зуб тканях;
- консультация уролога – определение патологии мочевыделительной и половой системы;
- консультация офтальмолога – определение нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- консультация невропатолога – диагностика и лечение острого нарушения мозгового кровообращения;
- консультация нейрохирурга – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- консультация инфекциониста – подозрение на вирусные, бактериальные инфекции;
- консультация ревматолога – подозрение на наличие системного заболевания соединительной ткани;
- консультация дерматовенеролога – диагностика кожно-венерологических заболеваний;

консультация онколога – диагностика солидных опухолей;  
консультация фтизиатра – диагностика туберкулеза;  
консультация нефролога (эфферентолога) – определение показаний к терапии почечной недостаточности;  
консультация психолога – лечение и предупреждение психологических расстройств;  
консультация трансфузиолога – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;  
консультация реаниматолога – установка центральных венозных катетеров, лечение тяжелого сепсиса, шока, других жизнеугрожающих состояний;  
консультация гинеколога – определение патологии органов малого таза, источника кровотечений.

*Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV)*

**Комментарии:** консультации врачей позволяют определить нарушения в различных органах и системах вследствие состоявшегося (перенесенного ранее) кровотечения/кровоизлияния.

#### **Дополнительные исследования**

- Рекомендуются при диагностике БВ в случае невозможности проведения полноценного трехэтапного коагулологического обследования, а также в случае контроля терапии, выполнение интегральных тестов оценки гемостаза для выявления и мониторинга нарушений в свертывающей системе крови - тромбодинамики, тромбоэластографии, теста генерации тромбина [3, 16, 33].

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - IV)*

**Комментарии:** интегральные тесты - это лабораторные исследования, которые *in vitro* имитируют большинство физиологических процессов остановки кровотечения. Они не анализируют отдельные факторы свертывающей системы, а характеризуют конечный этап всего каскада свертывания - процесс превращение фибриногена в фибрин и образование фибринового сгустка.

#### **Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАК;
- коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;
- определение активности факторов VIII;

- определение активности ингибиторов к факторам VIII;
- VWF:Ag;
- VWF:RCo;
- группа крови и резус фактор.

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАМ;
- изучение соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag;
- изучение VWF:CB/VWF:Ag;
- RIPA в двух концентрациях;
- мультимерный анализ VWF в плазме;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, - - прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛт, АСаТ, глюкоза, С-реактивный белок);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующих протоколов диагностики и лечения и нормативно – правовых актов);
- ПЦР на маркеры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим нормативно – правовым актам в области трансфузиологии);
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек);
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография суставов (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- УЗИ суставов (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- компьютерная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- магнитно – резонансная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- УЗИ органов малого таза.

**Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- ОАК;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg) (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов HCV (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- ИФА на маркеры на ВИЧ (в случае, если не выполнено на амбулаторном этапе до госпитализации в период до 3-х месяцев);
- Коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;
- определение активности факторов VIII, в случае первичной верификации диагноза;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII, в случае первичной верификации диагноза;
- VWF:Ag, в случае первичной верификации диагноза;
- VWF:RCo, в случае первичной верификации диагноза;
- Изучение соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag; VWF:CB/VWF:Ag в случае первичной верификации диагноза;
- изучение VWF:FVIII в случае первичной верификации диагноза;
- RIPA в двух концентрациях в случае первичной верификации диагноза;
- Биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛaT, АСаT, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочеви́на, глюкоза, С – реактивный белок);
- ОАМ;
- Группа крови и резус фактор;
- Рентгенография органов грудной клетки.

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- Бактериологическое исследование биологического материала;
- Сывороточное железо, ферритин;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Рентгенография суставов;
- Эхокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек, малого таза);

- УЗИ суставов, мягких тканей;
- Компьютерная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- Магнитно – резонансная томография (в зависимости от жалоб пациента выбирается конкретная анатомическая зона);
- ФГДС;
- Определение *Helicobacter pylori*;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- Суточное мониторирования АД;
- Суточное мониторирование ЭКГ;
- Антиглобулиновый тест;
- Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза.

**Тактика гемостатической терапии при кровотечении из слизистых носовой и ротовой полости [12].**

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 удастся 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. Лечение десневых кровотечений осуществляется по той же схеме, что и при носовых кровотечениях.

**Тактика гемостатической терапии при удалении зуба [8].**

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 5-7дней.

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 средств, тампонада лунки являются методом выбора.

Сопроводительная терапия назначается совместно со стоматологом и/или челюстно-лицевым хирургом по показаниям.

### **Тактика гемостатической терапии при меноррагиях [12].**

При лечении меноррагий у женщин с БВ могут быть использованы:

- 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. 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.

### **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.

### **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 терапию за 1 - 2 дня до и через 1 - 2 дня после вакцинации. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

### **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 дезагрегантов.

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].

## **7. Организационные аспекты протокола:**

### **1. Информация об отсутствии конфликта интересов**

Авторы не имеют конфликта интересов

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ  
ПО МЕДИЦИНСКОЙ  
ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ  
ПО НОЗОЛОГИИ «БОЛЕЗНЬ  
ВИЛЛЕБРАНДА»**

## ТАШКЕНТ 2024

### **1. Вводная часть**

1) Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D68.0	Болезнь Виллебранда

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

**Классы рекомендаций:** *Уровень достоверности доказательств*

**Класс 1** – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

**Класс 2** – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

**Класс 3** – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

**Класс 4** – польза/эффективность менее убедительны.

**Класс 5** – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

*Уровень убедительности рекомендаций:*

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).  Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (+++ или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

## **2. Основная часть.**

**1) 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. При-близительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [1].

### **2) Определения**

**Антиген фактора Виллебранда** - лабораторный показатель количества белка фактора Виллебранда.

**Активность фактора Виллебранда** - лабораторный показатель кофакторной активности фактора Виллебранда.

**Анализ мультимеров фактора Виллебранда** - анализ структуры фактора Виллебранда методом электрофореза.

**Болезнь Виллебранда** - наследственный дефицит или функциональная недостаточность фактора Виллебранда.

**Гемартроз** - кровоизлияние в полость сустава.

**Гематома** - это ограниченное скопление крови при закрытых и открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащая жидкую или свернувшуюся кровь.

**Гематурия** - наличие крови в моче сверх физиологических норм.

**Гемофилия А** - наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII

**Гемостатическая терапия** - терапия, направленная на остановку кровотечения.

**Коагулограмма** - исследование свертывающей системы крови.

**Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свертывание крови.

### 3) 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).

**Таблица 1**

#### **Классификация болезни Виллебранда**

<b>Тип</b>	<b>Характеристика</b>
I	Частичный количественный дефицит vWF
II	Качественная недостаточность vWF
II A	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF.
II B	Качественный дефицит vWF с повышением сродства к GPIb тромбоцитов
II M	Качественный дефицит vWF со снижением vWF-зависимой адгезией тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF
II N	Значительное снижение способности vWF связываться с FVIII
III	Практически полное отсутствие vWF

#### **Медицинское наблюдение и медицинская реабилитация при БВ**

Целями медицинского наблюдения являются улучшение качества жизни пациентов с БВ, предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствие спонтанных кровоизлияний. Медицинское наблюдение осуществляется по месту жительства пациента с медицинским осмотром врачом-гематологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-стоматологом не менее 2 раз в год; остальными врачами-специалистами – по медицинским показаниям.

Медицинское наблюдение за пациентами с БВ включает:

- динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии (появление ингибиторов к факторам свертывания крови, индивидуальная непереносимость лекарственного 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, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, органов мочевыделительной и половой систем, патологии сердечно-сосудистой системы и других.

Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата, как правило с БВ 3 типа, рекомендовано проведение функциональной медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения в санаториях ортопедического профиля в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах. *Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - V).*

План медико-реабилитационных мероприятий разрабатывается совместно врачом-реабилитологом, врачом-трансфузиологом, врачом-гематологом, врачом-физиотерапевтом, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

### **Профилактическое лечение БВ**

В зависимости от цели, выделяют следующие направления лечения БВ:

- медицинская профилактика кровотечений – парентеральное введение КФСК или иного гемостатического ЛС для предупреждения возникновения кровотечения;
- лечение по требованию – парентеральное введение КФСК по факту возникновения кровотечения с целью его остановки.

Профилактический режим лечения пациентов с БВ включает самостоятельное введение гемостатического ЛС (КФСК) пациентом (законным представителем) на дому при условии обязательного обучения и медицинского наблюдения. Решение о применении КФСК принимает пациент (законный представитель пациента) в соответствии с рекомендациями врача-гематолога и (или) врача-трансфузиолога.

Профилактическое введение КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, осуществляют пациентам с тяжелым течением БВ:

- пациентам с БВ тип 3;

- пациентам с качественными дефектами vWF (БВ тип 2N, особенно в тех случаях, когда FVIII:C составляет менее 10 %);

- пациентам с тяжелым течением БВ тип 1, у которых количество vWF и активность FVIII:C снижены;

- пациентам с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы и формированием артропатии.

Так как заболевание является генетически детерминированным, то косвенно, профилактическим мероприятием можно считать осведомленность пациента о возможном развитии заболевания у него или его потомства. С этой целью реализуется соответствующая диагностика.

Пренатальная диагностика обычно предлагается тогда, когда в случае идентификации плода с болезнью Виллебранда, будет рассматриваться прерывание беременности. Однако, её могут проводить и для того, чтобы помочь семье подготовиться и спланировать роды. При родах плода с болезнью Виллебранда лучше избегать родоразрешающей операции.

#### **Виды профилактического лечения:**

**Первичная медицинская профилактика** – регулярно продолжающееся лечение, которое начинают у детей в возрасте 1–2 лет, ранее не имевших кровоизлияний в суставы или после первого внутрисуставного кровоизлияния. Первичная медицинская профилактика позволяет предупредить кровотечения (внутрисуставные, мышечные и другие) различной локализации;

**Вторичная медицинская профилактика** – регулярно продолжающееся лечение у детей в возрасте от 2 лет при тяжелом течении БВ для поддержания уровня «дефицитного» ФСК VIII в плазме крови не менее 3 % (0,03 МЕ/мл). Медицинские показания к проведению вторичной медицинской профилактики:

- наличие спонтанных кровотечений более 2 раз в месяц и (или) наличие хронической анемии средней и тяжелой степени;

- ухудшение качества жизни пациента вследствие тяжелых повторяющихся кровотечений;

- поражение суставов в виде прогрессирующей артропатии с мышечной атрофией и ограничением объема движений в пораженных суставах;

- необходимость выполнения инвазивной процедуры, включая люмбальную или костномозговую пункцию, плановое или экстренное хирургическое вмешательство, в том числе, ранний послеоперационный период;

- пациентам с кровотечениями, опасными для жизни, связанными с нарушением функции тромбоцитов;

- пациентам с БВ в период медицинской реабилитации после хирургического вмешательства, медицинской реабилитации по поводу артропатии или после перенесенной травмы с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

Длительность проведения профилактического лечения определяется клинической картиной и ситуацией.

Профилактическое введение КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, не назначают в случае:

- отказа пациента (законного представителя) от медицинской профилактики, а также при нарушении режима медицинской профилактики пациентом;

- появления в период профилактического введения КФСК ингибитора к ФСК VIII или к vWF в количестве  $> 0,6$  БЕ/мл;

- возникновения тяжелой аллергической реакции на введение КФСК;

- возникновения травмы или необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства, медицинским показаниям к которому возникли после начала профилактического введения КФСК (режим медицинской профилактики может быть прерван для проведения гемостатической терапии; режим медицинской профилактики может быть возобновлен после выполнения операции, а имевшие место дни введения подлежат учету в общем количестве дней введения КФСК).

При профилактическом введении КФСК выбор ЛС, подбор дозы и определение кратности введения КФСК осуществляют с учетом индивидуального ответа организма пациента.

Перед началом профилактического введения КФСК оценивают выраженность периферических вен у пациента и возможность внутривенного введения ЛС, а также выполняют вакцинацию против гепатита В, которую осуществляют путем подкожной инъекции вакцины и дополнительного введения КФСК.

В течение первых 100 дней профилактического введения КФСК, содержащих ФСК VIII в комплексе с vWF, плановое или экстренное хирургическое вмешательство, внутримышечное введение ЛС может быть выполнено при наличии соответствующих медицинских показаний.

Контроль за свертыванием крови на протяжении первых 50 дней профилактического введения КФСК осуществляют на 10, 20, 30, 40, 50 дни профилактического введения, а в дальнейшем каждые 6 месяцев. Регистрируют FVIII:C, vWF:Ag и vWF:RCo перед очередным введением ЛС и через 15 минут после инъекции.

Несоответствие реального ответа ожидаемому эффекту указывает на необходимость исключения ингибиторной формы заболевания. Подтверждает возникновение ингибиторов отсутствие клинического эффекта от профилактического введения ЛС.

После 50 дней профилактического введения КФСК пациенту разрешено выполнение плановых хирургических вмешательств, профилактических прививок, в том числе, путем внутримышечных инъекций, которые осуществляют в день введения очередной профилактической дозы КФСК (30–50 МЕ/кг).

Расчет дозы КФСК и режим профилактического лечения у взрослых пациентов приведен в табл. 2:

**Таблица 2**

**Заместительная профилактическая терапия при БВ**

Показание/ локализация кровотечения	тип БВ	Доза FVIII+vWF**, МЕ/кг массы тела	Режим	Начало профилактики
Суставы	Тип 3	10-50	1-3/нед	после первого кровотечения
Желудочно- кишечные кровотечения	Тип 2	20-40	2-4/нед	после 2-3 кровотечений
Носовые/из слизистой ротовой полости, ведущие к анемизации	Тип 3	20-50	1-3/нед	после 3-4 кровотечений в год
Меноррагии	любой тип	20-50	3-4 дня ежедневно при menses	женщины детородного возраста

**7. Организационные аспекты протокола:**

Информация об отсутствии конфликта интересов

Авторы не имеют конфликта интересов

## 8. Список использованной литературы:

1.von Willebrand Disease Synonym: von Willebrand Factor Deficiency Anne Goodeve, PhD1,2 and Paula James, MD, FRCPC3 Created: June 4, 2009; Updated: October 5, 2017.

<https://npngo.ru/uploads/media>.

2.Pediatric Von Willebrand Disease Treatment & Management **Updated: Oct 17, 2024** <https://emedicine.medscape.com/article/959825-guidelines?form=fpf>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

1. Руководство по гематологии в 3 томах/Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Нью-диамед, 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, Vucchiarelli 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. Scharer 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.
25. Рождественская Ю.О., Вавинг В., Болгова И.В., Бойко Е.А., Архипова Е.А., Зинченко И.П., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА 26.02.2022 г.

Pediatric Von Willebrand Disease Treatment & Management **Updated: Oct 17, 2024** <https://emedicine.medscape.com/article/959825-guidelines?form=fpf>  
26.