



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Болезнь Виллебранда

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D68.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2020**

ID: **123**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное Гематологическое Общество**
 - **Национальное общество детских гематологов и онкологов**
-

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

болезнь Виллебранда

гемартроз

гематома

геморрагический синдром

гемостатические средства

жизнеугрожающие кровотечения

ингибиторы фибринолиза

коагулопатия

концентраты факторов свертывания крови

меноррагии

мультимеры фактора Виллебранда

плазменный гемостаз

свежезамороженная плазма

свертывание крови

спонтанные кровотечения

фактор Виллебранда

фактор свертывания крови VIII

хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АДФ – аденозинфосфат

БВ – болезнь Виллебранда

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

СЗП – свежезамороженная плазма

СРБ – С-реактивный белок

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов

FVIII – фактор свертывания крови VIII

FVIII:C – прокоагулянтная активность фактора VIII

vWF- фактор Виллебранда

vWF:RCo – ристоцетин-кофакторная активность

vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

vWF:AgII – антиген II фактора Виллебранда

vWF:CB – коллагенсвязывающая активность

vWF:FVIIIb – фактор Виллебранда фактор VIII связывающий тест

RIPA- агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином

GPIb α - рецептор на мембране тромбоцитов

ADAMTS-13 - металлопротеиназа

АКК - ϵ -аминокапроновая кислота

ФСКVIII vWF** - фактор свертывания крови VIII фактор Виллебранда**

ФСКVIII ** - фактор свертывания крови VIII**

УДД- уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

Термины и 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 свёртывание крови.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

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:CB, vWF:Ag) 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.

1.3 Эпидемиология

БВ встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм БВ – 1 – 2 на 10 000 человек; БВ типа 3 встречается с частотой 1:500 000 человек. Приблизительно у 70% пациентов с БВ заболевание протекает в легкой форме, у остальных наблюдается среднетяжелая или тяжелая форма болезни [4, 7, 29].

1.4 Кодирование по МКБ 10

D68.0 – Болезнь Виллебранда

1.5 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 (табл. 1) [14, 17].

Таблица 1. Классификация болезни Виллебранда

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

БВ типа 1 и 3

БВ типа 1 встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ типа 1 количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена. БВ типа 3 – наиболее тяжелая форма болезни, так как vWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций vWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с БВ 3 типа характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:C. БВ типа 3 встречается редко - 1–3% пациентов с БВ [4, 7, 10].

БВ типа 2

У пациентов с БВ 2 типа наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении vWF:RCo (vWF:CB) или vWF:FVIII по отношению к количеству vWF, определяемому по его антигену (vWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов БВ 2 типа используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры). Классификация подтипа БВ 2 типа является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов [12, 19, 23].

БВ тип 2А

У пациентов с БВ 2А типа наблюдаются изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF и сниженная vWF-зависимая адгезия тромбоцитов. Это связано с повышенной чувствительностью к металлопротеиназе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF, а также с дефектами сборки мультимеров vWF вследствие нарушения димеризации (2А тип, фенотип IID) или мультимеризации (2А тип, фенотипы IIC, IIC Майами и IIE). При фенотипах IIC и IIC Майами БВ 2А типа повышается относительная доля протомеров. Более того, уменьшается доля крупных мультимеров vWF, поэтому при электрофорезе отсутствуют полосы, соответствующие протеолитическим фрагментам (например, триплетам). При фенотипе IIE БВ 2А типа нарушена триплетная структура мультимеров vWF, что выражается в отсутствии при электрофорезе внешних полос и образовании выраженных внутренних полос [19].

БВ тип 2В

БВ 2В типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к рецептору GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Результатом этого является уменьшение количества крупных мультимеров vWF. В редких случаях повышенное сродство vWF к GPIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров vWF, и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров vWF [22]. БВ типа 2В характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов (ristocetin-induced platelet aggregation – RIPA) под действием низких концентраций ристоцетина. У пациентов часто отмечается тромбоцитопения различной степени выраженности, которая может усиливаться при стрессе или под действием десмопрессина.

БВ тип 2М

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

БВ тип 2N

БВ 2N типа (Нормандия) был впервые описан в 1990 г. У пациентов с БВ типа 2N имеется дефект vWF в месте связывания с FVIII. В результате этого не может образоваться комплекс vWF–FVIII. Данный вариант БВ определяют с помощью теста связывания vWF с FVIII [11]. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести (FVIII:C - 5–22%) [4]. Когда для лечения гемофилии А стали применять высокоочищенные концентраты FVIII, не содержащие или содержащие очень небольшое количество vWF, возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики. У пациентов с БВ типа 2N при введении высокоочищенных концентратов FVIII наблюдается практически нормальное повышение активности FVIII, однако время полужизни FVIII очень мало. Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа Нормандия необходимы концентраты, содержащие как vWF, так и FVIII [19, 27, 31].

1.6 Клинические признаки

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

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

При типах БВ, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2A, 2N, 3), часто наблюдается смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома. БВ 3 типа по своим проявлениям схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, FVIII. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы. Несмотря на идентичность клинических проявлений, у пациентов с БВ симптоматика менее выражена, чем у пациентов с гемофилией, и всегда сочетается с кровотечениями по микроциркуляторному типу [16].

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.

2. Диагностика

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.

Дифференциальный диагноз БВ проводят со следующими заболеваниями:

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

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели [8, 14, 17, 27, 33]:

1. Анамнез заболевания, который должен включать 2 геморрагических эпизода, требующих терапии или 3 геморрагических эпизода одной и той же локализации.
2. Отягощенная наследственность - повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства.
3. Лабораторные данные (Приложение Г1).

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

2.1 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 отсроченно возникают в течение 7 дней после травмы;
- эпизоды длительного или повторного кровотечения после хирургического вмешательства или экстракции зубов, в том числе отсроченного характера в течение первых 7–10 дней;
- спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы;
- носовые кровотечения, которые длятся более 10 мин, несмотря на физическую компрессию, или требующие медицинского вмешательства;
- наличие крови в кале без видимой причины;
- желудочно-кишечные кровотечения, не объяснимые язвами или портальной гипертензией;
- любые обильные маточные кровотечения, которые длятся более 7–10 дней;
- признаки мезенхимальной дисплазии и ангиодисплазии;
- наличие абдоминальных 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.

- **Рекомендуется** при сборе анамнеза у всех пациентов при подозрении БВ проводить оценку геморрагического синдрома по шкале кровоточивости для верификации диагноза

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: Значение между 0 и 1 имеет критическое значение. Оценка 1 означает, что симптом присутствует в анамнезе у пациента, но не имеет клинического значения, что квалифицироваться, как 2.

При оценке кровоточивости при оперативных вмешательствах оценивается процент операций/удаления зубов, при которых отмечался геморрагический синдром. Например, 3 операции/удаления зубов, при которых в 1 случае развился геморрагический синдром = 33%, оценка по шкале = 2.

Нормальные значения: у мужчин – менее 4, у женщин менее 6, у детей менее 3.

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

2.3 Лабораторная диагностика

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: АЧТВ, ПТИ, фибриноген, FVIII, vWF:RCo, vWF:Ag.

Всем пациентам при диагностике болезни Виллебранда проводится поэтапное лабораторное исследование. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий (Приложение Г2) [1, 2, 3, 13].

- **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 А (уровень достоверности доказательств – I)

2.4 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.

2.5 Консультации специалистов

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

По показаниям возможно проведение консультаций:

- акушера-гинеколога;
- травматолога-ортопеда;
- хирурга;
- уролога;
- невролога;
- оториноларинголога;
- стоматолога.

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.

2.6 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, тромбозластографии, 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.

3. 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.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам детского возраста (старше 4-х лет) с БВ применение назальной формы десмопрессина** (высвобождает vWF и FVIII из эндотелиальных клеток, тем самым он повышает активность VIII фактора свертываемости крови у пациентов с БВ) при легких формах клинического течения БВ [10, 20, 32].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: Десмопрессин** – синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона) с модификациями, направленными на снижение прессорной (вызывающей повышение артериального давления) активности вазопрессина. Десмопрессин** вызывает высвобождение vWF и FVIII из эндотелиальных клеток, тем самым он повышает активность VIII фактора свертываемости крови у пациентов с гемофилией и БВ: после инфузии 0,4 мкг/кг его уровень составляет 300–400% от первоначального; ответ проявляется через 30 мин и достигает максимума (3–4-кратное увеличение) в течение 1,5–2 ч. Активность антигена VIII фактора и ристоцетин-ко-факторная активность увеличиваются в меньшей степени. Десмопрессин** в равной степени повышает содержание VIII фактора при легкой форме гемофилии А, БВ и у здоровых добровольцев. Наблюдается также быстрый рост концентрации плазминогена без клинически значимого усиления фибринолиза.

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 десмопрессин, а при более тяжелых формах БВ типа 2 качественный дефект фактора не может быть компенсирован дополнительным высвобождением дефектных молекул vWF.

Поскольку ответ на десмопрессин** может различаться, пациенту следует ввести пробную дозу десмопрессина в отсутствие кровотечения. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение концентрации vWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать десмопрессин [5].

Протокол применения десмопрессина**: у пациентов до назначения лечения необходимо предварительно провести тест с назначением препарата в терапевтической дозе и последующим определением FVIII:C, vWF:RCo через 60 мин (при назначении назальной формы препарата). Критерий эффективности – увеличение прокоагулянтной активности FVIII, vWF:RCo > 50%.

Десмопрессин** применяется назально 150 мкг при массе тела менее 50 кг и 300 мкг при массе тела более 50 кг. Применение десмопрессина** повторяют через 12 – 24ч, однако после 3 – 4 раз лечебный эффект снижается. Повторное лечение проводится через 7-10 дней.

Повторное введение десмопрессина** 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.

Возможны нежелательные явления при применении десмопрессина:

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

Десмопрессин** следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, бронхиальную астму, тиреотоксикоз, хронический нефрит. Абсолютными противопоказаниями к назначению десмопрессина являются: прогрессирующий атеросклероз, сердечная недостаточность, эпилепсия, беременность.

Назначение десмопрессина** у взрослых пациентов с БВ не применимо ввиду отсутствия зарегистрированной в РФ парентеральной формы препарата.

- **Рекомендуется** пациентам с БВ для предотвращения лизиса образовавшихся сгустков назначение ингибиторов фибринолиза (аминокапроновой кислоты**, транексамовой кислоты**) [15,16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

Комментарии: ингибиторы фибринолиза связываются 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 десмопрессином** или концентратами факторов свертывания крови VIII**, содержащих vWF и/или концентрата фактора свертывания крови VIII фактор Виллебранда**.

Заместительная терапия концентратами FVIII, содержащими vWF

- **Рекомендуется** при терапии эпизода кровотечения у пациентов с БВ при отсутствии эффекта от десмопрессина 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 В (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)
- в профилактическом режиме (для предотвращения возникновения геморрагического синдрома).

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 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. У детей уровень восстановления может быть ниже в силу физиологических особенностей.

- **Рекомендуется** при терапии всем пациентам с БВ расчет дозы концентратов факторов свертывания крови и продолжительность лечения проводить исходя из вида кровотечения, базовой активности дефицитных факторов и цели лечения (табл. 3) [16, 20, 23, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

Таблица 2. Гемостатическая терапия по требованию при различных видах кровотечения

Показания	Доза ФСКVIII vWF** или ФСКVIII*, 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 – 4 дней	Остановка кровотечения
Большое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно за 1 час до вмешательства 50–60, поддерживающая доза: 25–30 x 2 раза в сутки	В течение 2–4 сут, затем 1 раз в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед вмешательством и 36 ч после него FVIII:C и vWF:RCo > 80%
Малое хирургическое вмешательство	Насыщающая доза: однократно перед началом вмешательства 30–50, поддерживающая доза: 15–25 x 2 раза в сутки	В течение 1–2 сут после вмешательства, затем 1 раз в сутки до снятия швов и заживления раны	Перед вмешательством и 36 ч после него FVIII:C и vWF:RCo > 80%, FVIII:C > 50% в течение 7–10 дней

Комментарии: 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.

- **Рекомендуется** при терапии пациентов с БВ в случае отсутствия специфических гемостатических препаратов применение СЗП, криопреципитата [7, 16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

- Профилактическое лечение **рекомендуется** пациентам с тяжелыми формами БВ (в основном типа 3) с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы [6, 7, 14, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарии: такие кровотечения могут существенно мешать повседневной деятельности и приводить к нарушению функции суставов (артропатии). Артропатия также наблюдается у пациентов с БВ типа 2N, особенно в тех случаях, когда FVIII:C составляет менее 10%, и у пациентов с тяжелой формой БВ типа 1, у которых количество vWF и активность FVIII:C могут быть снижены. В таких случаях рекомендуется назначать профилактическое лечение концентратами факторов свертывания крови FVIII vWF**.

Таблица 4. Заместительная профилактическая терапия при БВ

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

- При профилактической терапии болезни пациентов с БВ **рекомендуется** контролировать ситуационно и планоно 1 раз в год: АЧТВ, vWF:Rco, FVIII:C, общий анализ крови [2, 3, 6, 7, 13, 14, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарии: для экстренного контроля эффективности терапии допустимо использование теста АЧТВ или тромбозластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако, данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 40% – 50%.

- **Рекомендуется** пациентам при терапии БВ использовать только очищенные, вирус-инактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (плазматические) ФСКVIII**, содержащие vWF, ФСКVIII vWF**, препарат фактора Виллебранда* или рекомбинантные vWF [10, 16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: частая смена препаратов может привести к повышению риска развития ингибитора к факторам, поэтому желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течение длительного времени (на протяжении многих лет). При этом предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в использовании, исходя из конкретных условий.

Смена препарата 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.

Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В редких случаях 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. Неадекватно высокая доза может привести к развитию тромбозов и неоправданно повышает расход препарата.

Имеющиеся индивидуальные колебания фармакокинетических параметров у каждого пациента требуют персонализированной оценки фармакокинетической кривой. В случае если у пациента такой анализ проведен, расчет дозы и кратности введения должен проводиться специалистом с учетом имеющихся данных.

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

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

3.2 Оперативное лечение

У пациентов с БВ хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения как проявлений заболевания, так и не связанных с БВ заболеваний.

- **Рекомендуется** пациентам перед любым хирургическим вмешательством консультация врача- гематолога [10, 16].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: желательно выполнение хирургического вмешательства специалистами, имеющими опыт лечения пациентов с БВ, при наличии возможности определения активности vWF:RCo и FVIII круглосуточно. Если есть возможность, оперативное лечение лучше проводить в специализированном стационаре. Анестезиолог должен иметь опыт лечения пациентов с нарушениями свертываемости крови.

- **Рекомендуется** пациентам любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры проводить на фоне заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови ФСКVIII vWF**/ФСКVIII**, содержащие VWF [14, 15, 16, 20, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

Комментарии: Цель гемостатической терапии – достижение уровня FVIII:C > 50%. Ориентировочные дозы и режимы введения препаратов представлены в таблице 3. Нагрузочная доза концентратов факторов составляет 50-60 МЕ/кг массы тела пациента. Поддерживающие дозы обычно ниже и составляют 25-40 МЕ/кг массы тела пациента каждые 12-24 часа. Через 24-48 часов концентрат вводится в режиме раз в день или через день в течение послеоперационной недели.

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

Мониторинг прокоагулянтной активности в послеоперационном периоде обязателен (контроль FVIII:C, vWF), максимальный уровень FVIII:C не должен превышать 160% в связи с риском тромбозомболических осложнений. Коагулологические 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 В (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.

3.3 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 *Heude*, 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.

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.

4. Реабилитация

- **Рекомендуется** пациентам с БВ и поражением опорно-двигательного аппарата санаторно-курортное лечение в санаториях ортопедического профиля 1-2 раза в год [23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: При БВ 3 типа возможно поражение опорно-двигательного аппарата, существенно лимитирующего социальную адаптированность пациентов. Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата необходима функциональная реабилитация. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови.

Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

Целесообразно проведение школ психологической адаптации для пациентов с гемофилией.

- **Рекомендуется** всепациентам с БВ проведение школ психологической адаптации для пациентов с БВ [23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

5. Профилактика

- **Рекомендуется** наблюдение и лечение пациентов с БВ проводить группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, акушера-гинеколога, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с пациентами с нарушениями гемостаза [10, 16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

Комментарии: Осмотр пациентов гематологом, гинекологом (у женщин), стоматологом, ортопедом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре гемофилии, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с БВ должно включать:

- обязателен динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибиторов к факторам свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния периферической венозной системы;
- лечение осложнений БВ: коррекция дефицита железа, ингибиторов;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, органов мочевыделительной и половой систем, патологии сердечно-сосудистой системы и др.;
- **Рекомендуется** пациентам с БВ, получающим профилактическое лечение, введение препарата проводить на дому самостоятельно и/или с помощью родственников (см. раздел Лечение) [23].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – V)

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

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Стоматологическая помощь

Пациентам с БВ проводить плановые стоматологические осмотры проводить не менее 2 раз в год [7, 14, 20]. Обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии концентратами ФСКVIII+vWF**/ФСКVIII**, содержащий vWF. Однако необходимо иметь в свободном доступе гемостатические препараты (десмопрессин**, транексамовую кислоту*). Для пациентов БВ важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтита и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку. Местная анестезия у пациентов с тяжелой формой БВ (тип3) проводится только после введения концентрата ФСКVIII+vWF**. При легких формах заболевания введение концентратов факторов свертывания не является обязательным, у этой группы пациентов может быть использована терапия десмопрессином** [4, 7, 16]. При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и врача гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры должны выполняться под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога.

При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой кислоты** или других антифибринолитических препаратов с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов.

При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может потребоваться госпитализация пациента в стационар.

Ведение пациенток с БВ во время беременности и родов

При лечении беременных женщин с БВ знать тип БВ, а также FVIII:C и vWF:RCo в плазме крови пациентки [9, 16, 24].

При легких и среднетяжелых формах БВ (тип 1, тип 2) концентрация vWF в плазме крови обычно возрастает к третьему триместру беременности, в некоторых случаях до нормальных значений, и на этом этапе зачастую отсутствует необходимость проведения гемостатической терапии. В первых двух триместрах беременности концентрация vWF повышается незначительно, что увеличивает риск самопроизвольного аборта со значительной кровопотерей.

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

Выбор сроков и методов родоразрешения проводится 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. При соответствующей профилактике женщины с БВ могут рожать самостоятельно, с проведением эпидуральной анестезии, если FVIII:C составляет не менее 40%. При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с БВ, выбрать наиболее атравматичный способ [9, 16, 24].

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения 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 2 типа по сравнению с женщинами с БВ 1 типа.

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

Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и не ранее десятых суток после оперативного родоразрешения.

БВ у новорожденных

После родоразрешения у пациенток с БВ необходимо 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, 13, 16].

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 накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

Нежелательная медикаментозная терапия

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

Обучение пациентов и членов их семей

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

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

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

7. Организация медицинской помощи

Всех пациентов с БВ рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре (по возможности). Должна быть круглосуточная возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения пациентов с нарушениями гемостаза.

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

Показания для плановой госпитализации:

- плановое оперативное лечение.

Показания для экстренной госпитализации:

- жизнеугрожающее кровотечение;
- проведение экстренного оперативного вмешательства.

Показания к выписке пациента из стационара:

- полная остановка кровотечения

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом-гематологом	III	B
2	Проведено исследование общего анализа крови с определением количества тромбоцитов	III	B
3	Выполнена коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена (по Клауссу) и подсчет количества тромбоцитов)	III	B
4	Выполнено определение активности факторов свертывания крови: vWF, FVIII	III	C
5	Выполнена молекулярно-генетическая диагностика нарушений vWF	II	A
6	Проведена заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови в соответствии с выявленным дефицитом (при отсутствии противопоказаний)	III	B
7	Достигнуто повышение активности дефицитных факторов свертывания крови (при динамическом контроле проводимой терапии)	III	C
8	Достигнута положительная динамика клинических критериев гематологического синдрома у пациента в течение 24 часов от начала терапии	IV Уровень достоверности доказательств	D Уровень убедительности рекомендаций
9	Достигнуто клиническое улучшение состояния пациента	IV	D

Список литературы

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамид, 2001.
2. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: ФормаТ, 2006.
3. 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.
4. Руководство по гематологии в 3 томах / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005.
5. Шабалов Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных. Педиатрия 2000; 3:84–91.
6. Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand's disease (VWD). *Thromb. Res.* 2006; 118 (Suppl. 1): S3–S7.
7. Brown DL. Congenital bleeding disorders. *Curr Probl Pediatr Health Care* 2005; 35: 38–62.
8. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 515–521.
9. Caleizi C, Tsakiris DA, Behringer H, et al Two consecutive pregnancies and deliveries in patients with von Willebrand disease type 3. *Haemophilia* 1998; 4(6):845-849
10. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands De Wee E.M., Frank W.G. Leebeek F.W.G, Eikenboom J.C.J., *Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands. Semin.Thromb.Hemost.* 2011; 37(5): 480-48
11. Desch KC, Ozel AB, Siemieniak D, et al. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(2):588–593.
12. Drewke E, Krey S, Schneppenheim R, Budde U. A variant of von Willebrand disease (Type 2N) resembling phenotypically mild or moderately severe haemophilia. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22 (Suppl. 1): 48–50.
13. 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(2):393–403.
14. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease: a prospective cohort study of 796 cases. *Blood.* 2014;blood-2014-02-557264.
15. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes.* 2013;07(6):184
16. 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(4):453–465.
17. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood.* 2013;122(23):3735–3740.
18. Loon J. et al. Genome-wide association studies identify genetic loci for low von Willebrand factor levels. *European Journal of Human Genetics* (2016) 24, 1035–1040
19. Mazurier C, Meyer D. Factor VIII binding assay of von Willebrand factor and the diagnosis of type 2N von Willebrand disease – results of an international survey. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 270–274.
20. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 683–694.
21. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, Retzios AD, Kapelan BA, Schwartz RS, Kessler C; Alphanate Study Group. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: A prospective, multicenter study. *Blood.* 99. 450-6.
22. Martinovitz U, Schulman S, Horoszowski H, Heim M. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. *Clin. Orthoped* 1996; 328: 65-75
23. Lassila R et al. Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 495-502.
24. Paul LF, Giangrande PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *World Federation of Haemophilia. Treatment of Hemophilia* 2003; 29:9
25. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063-5

26. Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P®). *Haemophilia* 2004 Jan;10(1):42–51.
27. 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(8):n/a–n/a.
28. Quiroga, T., Goycoolea, M., Panes, O., Aranda, E., Martinez, C., Belmont, S., Munoz, B., Zuniga, P., Pereira, J. & Mezzano, D. (2007) High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica*, 92, 357–365.
29. Rodeghiero F, Castaman G, Dini I. Epidemiological investigations of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454–459.
30. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb. Haemost.* 2006; 4 (10): 2103–2114.
31. Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 598–602
32. Scharer I. Women with von Willebrand disease. *Haemostasiologie* 2004; 24: 44–49.
33. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011;9(6):1143–1148.
34. 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(4):550–556.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., врач-гематолог, зав. отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, национальное гематологическое общество, г. Москва.
2. **Кумскова Мария Алексеевна**, врач-гематолог отдела коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, национальное гематологическое общество, г. Москва.
3. **Свирин Павел Вячеславович**, врач-гематолог ГБУЗ Морозовской ДГКБ ДЗМ г. Москвы, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва.
4. **Мамаев Андрей Николаевич**, д.м.н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, национальное гематологическое общество, г. Барнаул.

Конфликт интересов: нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория - врачи:

- Врачи-гематологи
- Врачи-педиатры
- Врачи-терапевты
- Врачи-хирурги
- Врачи-стоматологи
- Врачи-отоларингологи
- Врачи-ортопеды-травматологи

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED, MEDLINE, Кокрановской библиотеки. Поиск проводился на глубину более 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
- Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой системой убедительности доказательств (приложение П1).

Методология разработки рекомендаций:

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология должна быть изучена для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусируется на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивается, как минимум, двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждаются на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (приложение П2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (Приложения П1, П2).

Методология валидации рекомендаций:

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами, которых просят прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также проводится экспертная оценка стиля изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций представляются для обсуждения на научных гематологических конференциях Национального гематологического общества и Национального общества детских гематологов и онкологов, ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Изучаются комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизируются и обсуждаются авторским коллективом. При необходимости проводится внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами рабочей группы, для подтверждения того, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Окончательная редакция клинических рекомендаций рассматривается и утверждается на заседании Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра и Национального общества детских гематологов и онкологов, и в заключении, на конгрессе (съезде, пленуме) гематологических обществ.

Уровни доказательности рекомендаций

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO))

Приложение П1

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах, хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой пациентов, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Приложение П2 Степень и градации доказательности рекомендаций

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о

тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Нет.

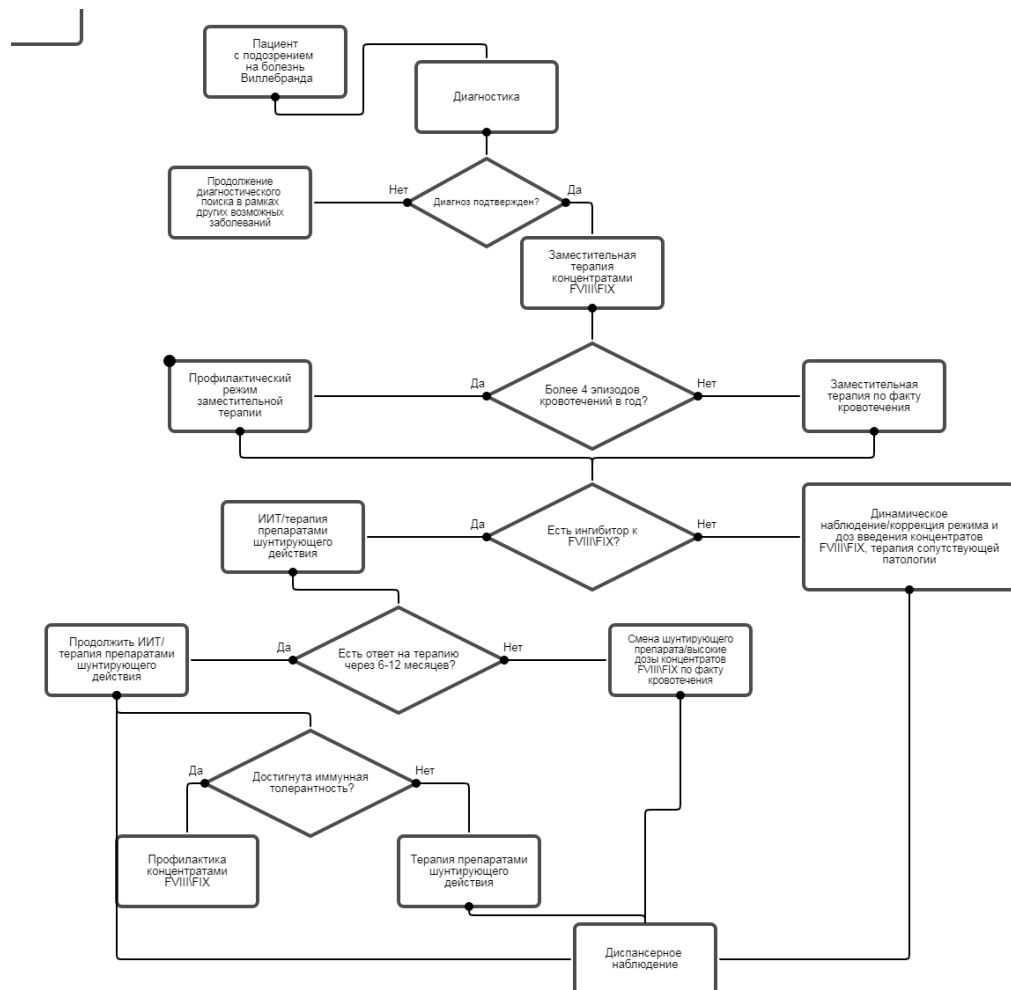
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения пациента с болезнью Виллебранда

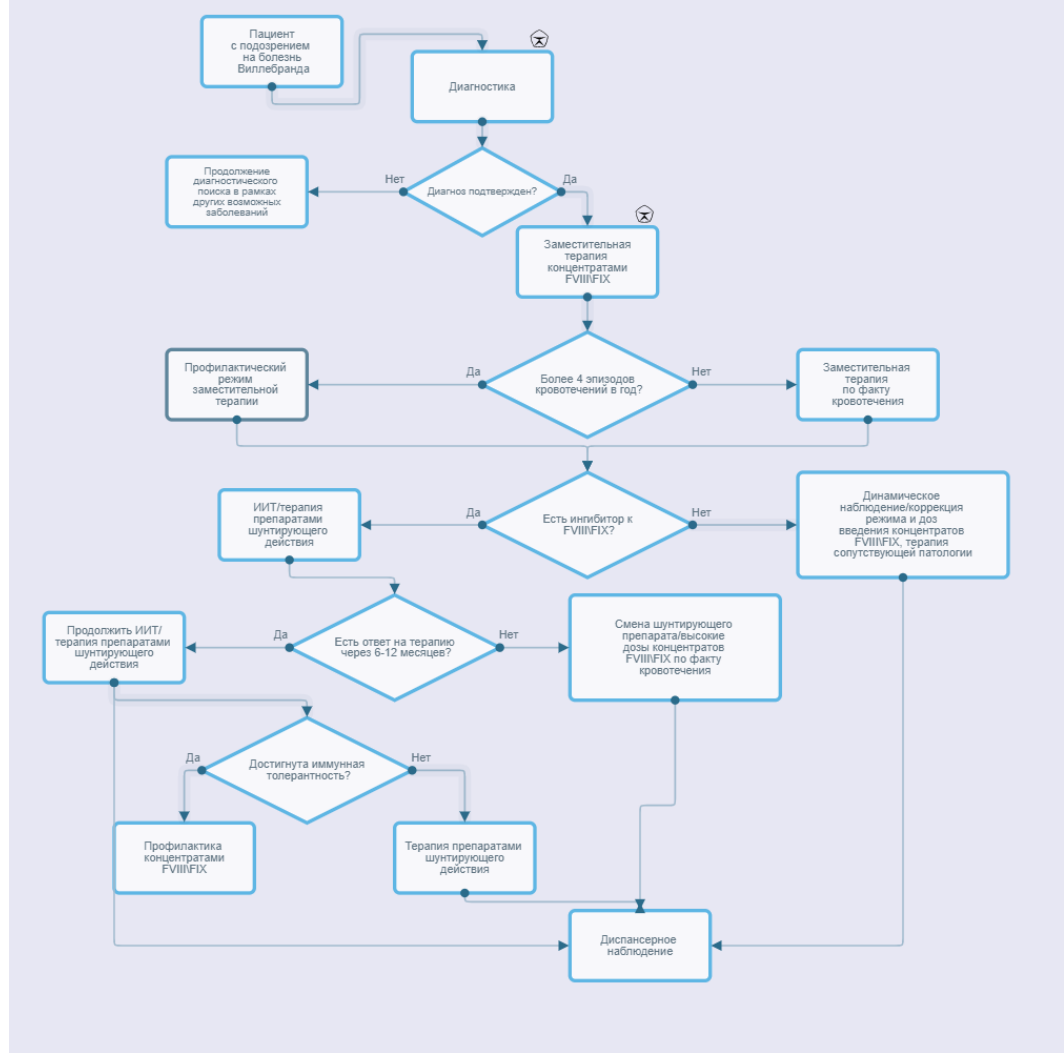
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Алгоритм ведения пациента с болезнью Виллебранда



Алгоритм ведения пациента с болезнью Виллебранда



Приложение В. Информация для пациентов

Центры по лечению пациентов с БВ:

- ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, отдел коагулопатий. Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167. Тел 7 (495) 612 29 12.
- ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва, гематологическое отделение. 4-ый Добрынинский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049. Тел. 7 (499) 236 15 87.
- Городской центр по лечению гемофилии СПб. ГБУЗ «Городская поликлиника № 37». Гороховая ул., д. 6, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. 7 (812) 315 48 71.
- НИИ гематологии и трансфузиологии. 2-ая Советская ул., д. 16, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. 7 (812) 274 56 50.
- ФГБУ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Красноармейская ул., д. 72, г. Киров, 610027. Тел. 7 (8332) 67 9197
- Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Краевой центр патологии гемостаза. Ляпидевского ул., д. 1, г. Барнаул, 656024. Тел. 7 (3852) 68 98 80.

ПРОТОКОЛ

гемостатической терапии концентратами факторов

свертывания крови за _____ 200 _____ года

Ф.И.О. больного _____ Вес _____ (кг)

Дата рождения _____ Тел. _____ Диагноз _____

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

Расчет дозы концентрата, необходимой для введения:

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

2 и более суставов - 30 м.е.\кг массы тела

Гематомы небольших размеров: 20 МЕ.\кг массы тела

Забрюшинные гематомы: 40 МЕ\кг массы тела

Подпись лечащего врача

Подпись пациента

ВНИМАНИЕ!

Вводить концентраты факторов свертывания

крови необходимо в самом начале кровоизлияния!

Для консультаций звонить по тел. _____ (круглосуточно)

Памятка для пациентов

У пациентов с болезнью Виллебранда (БВ) бывают внутренние и наружные кровотечения. Многочисленные кровотечения в одном и том же суставе могут привести к его повреждению и болевым ощущениям. Повторяющиеся кровотечения могут вызвать другие заболевания,

такие, как артрит, при котором затрудняется ходьба или выполнение других простых действий.

Внутрисуставные, внутримышечные кровотечения происходят чаще всего в указанных зонах.

Как лечат пациентов с БВ?

В настоящее время лечение БВ весьма эффективно. Недостающие факторы свертывания крови VIII и фактор Виллебранда вводятся путем инъекции. Когда достаточный объем фактора свертывания крови достигает поврежденного места, кровотечение прекращается.

Лечите кровотечение быстро!

Незамедлительное лечение поможет уменьшить боль и повреждение суставов, мышц и органов. При незамедлительном лечении для остановки кровотечения понадобится меньше фактора свертывания крови.

Если сомневаетесь — лечите!

Если Вам кажется, что у Вас началось кровотечение, лечите его даже в том случае, когда Вы в этом не уверены. Никогда не ждите, пока сустав воспалится, опухнет и станет болеть. Не думайте о том, что лечение может быть «напрасным».

Радикального средства от БВ пока нет, но при лечении пациенты могут вести здоровый образ жизни.

Без лечения пациентам с тяжелой формой и 3 типом БВ может быть трудно регулярно ходить в школу или на работу. Они могут стать физически неполноценными, у них могут возникать проблемы при ходьбе или других простых действиях, либо они могут умереть в раннем возрасте.

Когда следует прибегать к лечению?

Лечение требуется в следующих случаях:

- при внутрисуставном кровотечении;
- при внутримышечном кровотечении, особенно в области рук и ног;
- при ранениях шеи, рта, языка, лица или глаз;
- при сильных ушибах головы и необычной головной боли;
- при обильных или постоянных кровотечениях в любом месте;
- при сильной боли или опухании любого места;
- при любых открытых ранах, которые требуется зашивать;
- после любого несчастного случая, в результате которого может возникнуть кровотечение.

Лечение требуется перед:

- хирургической операцией, включая стоматологическую;
- действиями, которые могут вызвать кровотечение.

Когда лечение, возможно, не требуется?

У детей с БВ, часто бывают небольшие ссадины, но обычно они не опасны. Однако ссадины на голове могут иметь более тяжелые последствия, поэтому их должны осмотреть медсестра или врач — специалисты в области БВ.

Небольшие порезы и царапины будут кровоточить столько же времени, сколько у здорового человека. Обычно они не опасны.

Глубокие порезы часто (но не всегда) будут кровоточить дольше обычного. Как правило, кровотечение можно остановить, зажав рану.

Носовое кровотечение обычно можно остановить, если на пять минут зажать нос. При сильном длительном кровотечении следует обратиться к врачу.

Что делать, если началось кровотечение?

БВ — это заболевание на всю жизнь, и в настоящее время его излечить пока невозможно. Однако теперь, когда развивается система всесторонней помощи пациентам с БВ и возможно обеспечение препаратами, содержащими недостающие при данном заболевании

факторы свертывания крови, для пациентов с БВ открывается возможность даже при тяжелой степени заболевания сдерживать кровоточивость.

Когда необходимо немедленно обращаться к врачу?

- После удара в голову или других травм головы, или когда непонятны причины продолжительной головной боли или тошноты и рвоты.
- Интенсивное кровотечение, которое невозможно остановить без специальной помощи или которое возобновляется даже после оказания первой помощи.
- Когда появляется кровь в моче или кале.
- Когда непонятны причины боли в животе.
- Когда кровотечение или боль возникают в области шеи.

Какие кровотечения являются серьезными или создают угрозу жизни?

Основной причиной смертности при БВ, особенно у детей, являются кровоизлияния в головной мозг (обычно в результате травмы). Эти кровоизлияния могут вызвать головную боль, тошноту, рвоту, вялость, потерю ориентации и точности движений, слабость, судороги, потерю сознания.

Кровоизлияния в горло могут быть вызваны инфекцией, ранением, инъекциями при лечении зубов или хирургическим вмешательством. Кровоизлияния в горло вызывают опухание, затруднение глотания и дыхания.

Другие кровоизлияния — в глаза, позвоночник и поясничную мышцу — могут быть очень серьезными, но обычно не угрожают жизни.

Что такое ингибиторы?

Ингибиторы — это антитела (белки), вырабатываемые организмом для того, чтобы избавиться от веществ, представляющих ему «инородными».

В крови пациента с БВ могут вырабатываться ингибиторы, стремящиеся к уничтожению инородного белка в лечебном препарате. Если ингибиторы сильнее, лечение в обычном объеме может оказаться малоэффективным.

Ингибиторы встречаются достаточно редко. Чаще всего их обнаруживают у пациентов с тяжелой формой БВ.

Проверяйте наличие ингибиторов перед операцией, включая стоматологическую.

Плюсы домашнего лечения

Домашнее лечение — это переливание концентрата фактора свертывания вне больницы. Все записи о лечении следует сохранять — веди дневник трансфузий.

Домашнее лечение — это не только большая ответственность за переливание, но и умение делать самому — ведь ты сам лечишь свои кровотечения.

Пациент с БВ и члены его семьи разделяют ответственность за здоровье пациента с медицинскими работниками. Поговорите с гематологом прежде, чем начнете домашнее лечение. Гематолог разъяснит правила домашнего лечения, научит правильно определять дозы концентрата для адекватной терапии кровотечения, медсестра поможет овладеть методом доступа к вене и объяснит технику переливания. Желательно, чтобы в семье пациента с БВ было два человека, владеющих техникой переливания (вы и кто-то из близких).

Кто может находиться на домашнем лечении? Это люди с тяжелой формой болезни Виллебранда. Следует отметить, что домашнее лечение не заменяет клинического.

Преимущества домашнего лечения:

- Лечение кровотечения начинается быстро, то есть сохраняются суставы, это залог не превратиться в инвалида.
- Реже ездить в больницу.
- Если быстро остановить кровотечение в пораженных суставах-мишенях, то не придется терпеть боль.
- Не нужны обезболивающие.
- Нет пропуска занятий в школе или выхода на работу.
- Увеличивается физическая и социальная активность.

- Становитесь независимым.

Основные правила для пациентов с БВ:

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

Приложение Г.

Приложение Г1

Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда

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

Приложение Г2

Шкала оценки кровотоочивости (на основе шкалы оценки кровотоочивости ISTH/SSC)

Дата “__” _____ 20__ г.

ФИО _____

Возраст _____ лет

Диагноз _____

Антиагрегантная/антикоагулянтная терапия _____

№ п/п	Симптом	0	1	2	3	4
1	Носовое кровотечение	нет/редко	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 раз/год и/или хотя бы 1 из эпизодов дольше 10 минут 	<ul style="list-style-type: none"> обращение к врачу или вызов бригады скорой помощи 	<ul style="list-style-type: none"> тампонирование прижигание прием транексамовой кислоты 	<ul style="list-style-type: none"> трансфузия компонентов крови инфузия концентратов факторов свертывания крови десмопрессин
2	Кожный геморрагический синдром	нет/редко	<ul style="list-style-type: none"> одновременное наличие ≥ 5 экхимозов размером более 1 см 	<ul style="list-style-type: none"> спонтанные, не требующие лечения обращение к врачу 	<ul style="list-style-type: none"> спонтанные экхимозы, длительностью более 14 дней или 	<ul style="list-style-type: none"> трансфузия компонентов крови инфузия концентратов факторов

			<ul style="list-style-type: none"> • всегда связаны с травмой 		<ul style="list-style-type: none"> • прием транексамовой кислоты 	<ul style="list-style-type: none"> • свертывания крови
3	Кровотечение при порезах, легких травмах	нет/редко	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 в год или • длительностью более 15 минут или • отсрочено <p>возникают через 7-10 дней после травмы</p>	обращение к врачу	хирургический гемостаз	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
4	Мышечные гематомы	нет	посттравматические, не требующие лечения	<ul style="list-style-type: none"> • спонтанные, не требующие лечения • обращение к врачу 	<ul style="list-style-type: none"> • хирургическое лечение или • прием транексамовой кислоты 	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
5	Кровотечение из слизистых полости рта	нет	бывает	обращение к врачу	<ul style="list-style-type: none"> • хирургический гемостаз или • транексамовая кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
6	Желудочно-кишечное кровотечение	нет		обращение к врачу	<ul style="list-style-type: none"> • хирургический гемостаз или • транексамовая кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
7	Гематурия	нет	не ≥ 2 эпизодов, обследование не проводилось	обращение к врачу	хирургический гемостаз	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
8	Удаление зуба	нет	случалось $<25\%$ всех случаев, не требовало терапии	случалось $>25\%$ всех случаев, не требовало терапии	наложение швов, тампонада	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
9	Операция	нет	случалось $<25\%$ всех случаев, не требовало терапии	случалось $>25\%$ всех случаев, не требовало терапии	хирургический гемостаз и/или	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови

					<ul style="list-style-type: none"> • транексамовая кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин
10	Меноррагии	нет/редко	<ul style="list-style-type: none"> • консультация врача или • смена прокладки чаще, чем каждые 2 часа или • выделения более 7-10 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • пропуск работы/школы >2 раз/год или • назначение ЗГТ или • транексамовой кислоты или • терапия препаратами железа 	требуется назначение комбинированной терапии: ЗГТ транексамовой кислотой	<ul style="list-style-type: none"> • экстренная госпитализация • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин • необходимость в гистероскопии, абляции эндометрия или удалении матки
11	Послеродовое кровотечение	нет/не было родов	<ul style="list-style-type: none"> • требуется назначение окситоцина или • лохии более 6 недель 	необходимость в неоднократных диагностических осмотрах	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • десмопрессин • маточная баллонная тампонада 	хирургическое вмешательство (удаление матки, лигирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии, т.д.)
12	Гемартрозы	нет	посттравматические, не требующие лечения	спонтанные, не требующие лечения	<ul style="list-style-type: none"> • консультация врача, • инфузия концентратов факторов свертывания крови 	<ul style="list-style-type: none"> • хирургическое лечение или • трансфузия компонентов крови
13	Кровоизлияния ЦНС	нет				есть
14	Другие кровотечения (какие?)	нет/редко	есть	консультация врача	хирургический гемостаз, транексамовая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови