

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» октября 2015 года
Протокол № 12

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Болезнь Виллебранда.

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

D68.0 – Болезнь Виллебранда

4. Дата разработки протокола: 2015 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ –	артериальная гипертензия
АД –	артериальное давление
АЛАТ –	аланинаминотрансфераза
АСАТ –	аспартатаминотрансфераза
ВЕ –	Ветедзе единица
БВ –	болезнь Виллебранда
VWF –	фактор фон Виллебранда
VWF:Ag –	антиген фактора фон Виллебранда
VWF:RCO –	ристоцитин кофакторная активность фактора фон Виллебранда
VWF:CB –	активность фактора фон Виллебранда по связыванию с коллагеном
RIPA –	индуцированная ристоцитином агрегация тромбоцитов
ВММ –	высокомолекулярные мультимеры
ВИЧ –	вирус иммунодефицита человека
ИИТ –	индукция иммунной толерантности
ИФА –	иммуноферментный анализ
КТ –	компьютерная томография
ОАК –	общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
СОЭ –	скорость оседания эритроцитов

УЗИ –	ультразвуковое исследование
ФГДС –	фиброгастроудоеноскопия
ЧД –	частота дыхания
ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЭКГ –	электрокардиография
ЭхоКГ –	эхокардиография
ЯМРТ –	ядерно-магнитная резонансная томография

6. Категория пациентов: пациенты с болезнью Виллебранда.

7. Пользователи протокола: терапевты, педиатры, врачи общей практики, гематологи, врачи скорой помощи, хирурги, стоматологи, гинекологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

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 (++) когортных 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.
GPP	Стандарт надлежащих фармацевтических практик.

8. Определение [1,2]: Болезнь Виллебранда – генетически детерминированное нарушение свертываемости крови, проявляющееся изменением концентрации, структуры или функции фактора фон Виллебранда. Болезнью Виллебранда страдает около 1% населения. Однако из них 70% имеют легкую форму заболевания и около 30% среднетяжелую и тяжелую. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному генетическому типу. Болезнь может проявляться у обоих полов.

При типе III и типе II N, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, указаний в анамнезе на наличие болезни Виллебранда у родителей может не быть.

9. Клиническая классификация [2,15]:

Классификация болезни Виллебранда (Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2006)

Тип	Характеристика
I	Частичный количественный дефицит VWF
II	Качественная недостаточность VWF
II A	Качественный дефицит VWF со снижением VWF-зависимой адгезии 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 адгезии 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 III 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:FVIIIIB 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 II В включает различные варианты качественного дефекта VWF, выражющиеся 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 характеризуется повышенной ристоцетин-индукцированной 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 II М включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражющиеся 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 II М наблюдается непропорционально низкая VWF:RCo относительно VWF:Ag.

Тип II N:

У пациентов с БВ типа II N 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 II N необходимы концентраты, содержащие как VWF, так и FVIII.

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 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.

10.2 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, мочевина, АЛаT, АСaT, 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 железы, 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.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: перечень обследований определяется заболеванием/состоянием, в связи с которым пациент госпитализируется в стационар.

10.4. 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:B в случае первичной верификации диагноза;
- RIPAb двух концентрациях в случае первичной верификации диагноза;
- биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛаT, АСaT, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевина, глюкоза, С – реактивный белок);
- ОАМ;
- группа крови и резус фактор;
- рентгенография органов грудной клетки.

10.5 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 железы, 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.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование;
- измерение АД.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

Диагноз болезни Виллебранда следует предположить у пациентов, имеющих в анамнезе рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения после удаления зубов или оперативных вмешательств; у женщин, страдающих меноррагиями, отягощенным акушерским анамнезом (послеродовые кровотечения рецидивирующие меноррагии); петехиально-синячковый тип кровоточивости. Тип болезни Виллебранда устанавливается на основании характерных изменений лабораторных показателей, приведенных в таблице.

11.1 Жалобы и анамнез:

- рецидивирующие носовые кровотечения;
- кровоизлияния на кожных покровах в виде экхимозов и синяков;
- спонтанные кровотечения из слизистых оболочек полости рта;
- макрогематурия;
- меноррагии;
- кровотечения после стоматологических и других хирургических вмешательств;
- кровоизлияния в крупные суставы.

Анамнез: следует обратить внимание на:

- наличие кровоточивости у родственников; в большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-домinantному типу, при некоторых вариантах заболевания (тип III и III^N) имеет место аутосомно-рецессивный путь наследования.
- были ли послеродовые осложнения в виде геморрагического синдрома (кровотечение у матери, кровотечение из пуповины или кефалогематома у новорожденного);
- возникло ли данное кровоизлияние (кровотечение) впервые;
- проводились ли ранее оперативные вмешательства (в том числе удаление зубов), отмечались ли кровотечения;
- проводилась ли ранее терапия гемостатическими препаратами; если да, то какими, в каком режиме, была ли она эффективна, отмечались ли аллергические реакции.

11.2 Физикальное обследование:

При болезни Виллебранда преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости - петехиально-синячковые кровоизлияния в кожу, рецидивирующие носовые кровотечения, обильные меноррагии, вызывающие значительную анемизацию

больных. Намного реже при болезни Виллебранда отмечаются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, гемартрозы и внутричерепные кровоизлияния. Рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения без язвенного анамнеза могут быть обусловлены синдромом Heyde, при котором имеется сочетанная патология: аортальный стеноз, аngиодисплазия и желудочно-кишечные кровотечения. Причиной кровоточивости является оседание крупных мультимеров VWF на поврежденных аортальных клапанах в зоне измененного кровотока и постоянной повышенной нагрузки.

11.3 Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови:** определяется анемия при значительных или рецидивирующих кровотечениях; тромбоцитопения при типе II В болезни Виллебранда.
- **коагулограмма:** может наблюдаться удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени, удлинение времени кровотечения.

Базовый уровень обследований на предмет болезни Виллебранда (УД – В):

- VWF:Ag;
- VWF:RCO;
- FVIII: C.

Специфические тесты осуществляются в случае выявления изменений в тестах «Базового уровня»(УД – В):

VWF:RCO/ VWF:Ag

VWF:CB/VWF:Ag

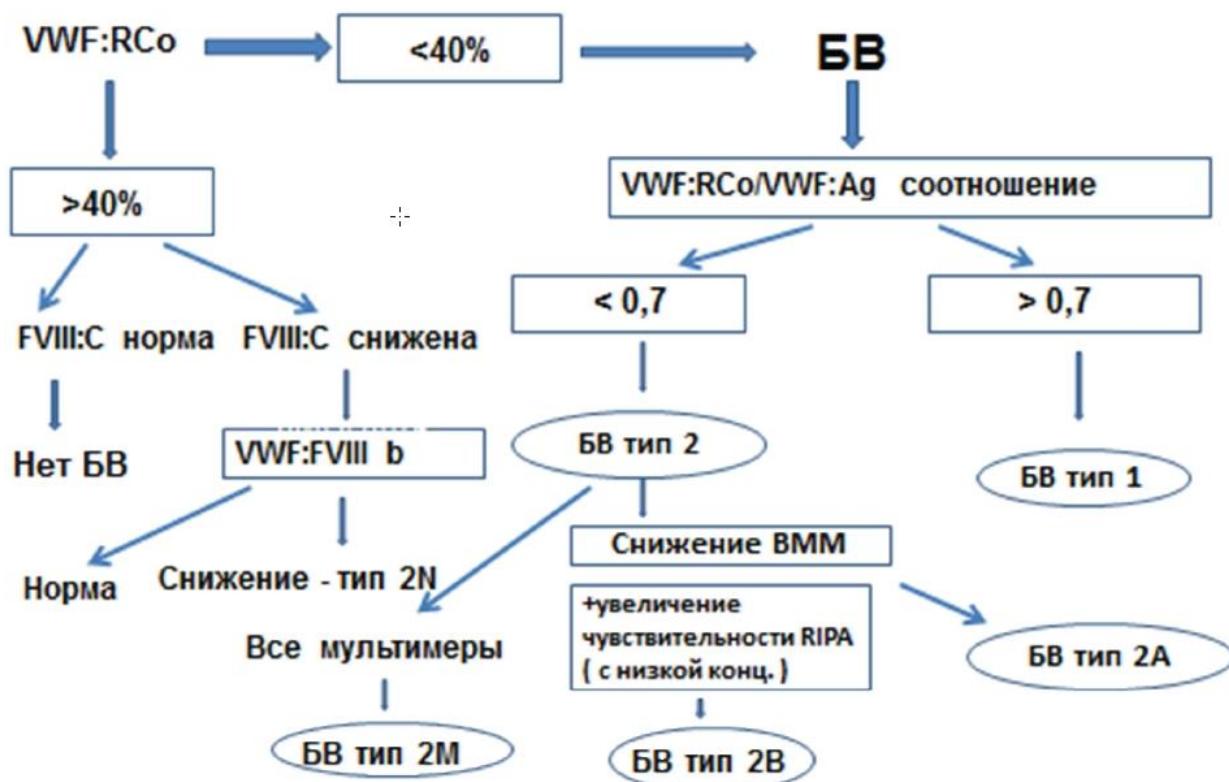
RIPAв двух концентрациях

Мультимерный анализ VWF в плазме

Таблица – 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
IIИ	↓	↓ или N	норма	> 0,7
III	Резко ↓	Практически отсутствует	Практически отсутствует	-

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]



11.4 Инструментальные исследования:

- **ФГДС**: обнаружение источника кровотечения, признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный).
- **УЗИ органов малого таза**: обнаружение источника кровотечения.
- **Рентгенография суставов**: определение органических изменений костных структур сустава.
- **УЗИ суставов**: определение объема излившейся крови, состояния синовиальной оболочки, признаков сдавления окружающих тканей.
- **Бронхоскопия**: обнаружение источника кровотечения.
- **Колоноскопия**: обнаружение источника кровотечения.

11.5 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 кожновенерологических 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 teste, 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

11.6 Дифференциальный диагноз:

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 Х-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.

Болезнью 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.

12. Показания для госпитализации:

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, забрюшинные 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 превалирующей 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.

13. Цели лечения:

Остановить развившееся кровотечение или кровоизлияние либо уменьшить частоту кровотечений, улучшить качество жизни путем повышения концентрации или замещения недостающих факторов свертывания крови.

Лечение может быть:

- по требованию при остром кровотечении;
- в профилактическом режиме.

Режим профилактического лечения пациентам с болезнью Виллебранда назначается реже, чем пациентам с гемофилией. В настоящее время отсутствуют результаты крупноцентровых исследований, которые бы оценили все риски и пользу данного режима терапии (уровень доказательности С). Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы или желудочно-кишечных кровотечениях профилактический режим может стать оптимальным методом лечения пациентов с БВ.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный, избегать травм.

Диета: № 15 (корректируется при наличии осложнений и/или сопутствующей патологии).

14.2 Медикаментозное лечение:

Показанием к проведению терапии пациента с болезнью Виллебранда являются следующие клинические ситуации:

- спонтанное кровотечение;
- хирургическое вмешательство;
- рецидивирующие кровотечения, снижающие качество жизни.

В зависимости от типа БВ можно выбрать разные терапевтические подходы.

Тип заболевания	Препарат выбора	Альтернативные методы и дополнительное лечение
I	Десмопрессина ацетат	Антифибринолитические средства, эстрогены, концентрат vWF/FVIII
IIA	Концентрат vWF/FVIII	Антифибринолитические средства, эстрогены
IIB	Концентрат vWF/FVIII	
IIM	Концентрат vWF/FVIII	
IIN	Концентрат vWF/FVIII	
III	Концентрат vWF/FVIII	Концентрат vWF/FVIII или тромбоконцентрат

Лечение кровотечений при болезни Виллебранда десмопрессином.

Десмопрессина ацетат (DDAVP) - синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона) с модификациями, направленными на снижение прессорной (вызывающей повышение артериального давления) активности вазопрессина. DDAVP повышает концентрацию VWF и активность FVIII у

здоровых лиц, у больных с легкой или умеренной формой БВ и у больных с легкой формой гемофилии А. DDAVP вызывает высвобождение VWF и FVIII из эндотелиальных клеток.

Показания к назначению десмопрессина – легкие формы БВ типов I и II ,за исключением ПВ типа (уровень убедительности доказательств А).

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

Поскольку у разных пациентов ответ на DDAVP может различаться, пациенту следует провести пробную дозу DDAVP в отсутствие кровотечения. Если у пациента наблюдается ожидаемое повышение концентрации VWF, в будущем при кровотечениях у этого пациента можно использовать DDAVP [6].

Оценка ответа на введение десмопрессина:

- полный ответ – уровень VWF:RCo и FVIII увеличиваются до уровня 50 МЕ/дл или превосходят его.
- частичный ответ – уровни VWF:RCo и FVIII увеличиваются минимум в 3 раза относительно исходного значения, но их уровень при этом остается ниже 50 МЕ/дл.
- недостаточный ответ – все остальные случаи.

Лабораторное исследование (определение уровня VWF:RCo и FVIII) для оценки эффективности должно осуществляться до введения десмопрессина и через 30 минут, 2 и 4 часа после введения препарата.

Нежелательные явления DDAVP:

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

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

DDAVP следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, бронхиальную астму, тиреотоксикоз, хронический нефрит.

Протокол введения десмопрессина:

Десмопрессин вводится медленно в/в капельнов 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.

Заместительная терапия концентратами VWF/FVIII.

Концентраты VWF/FVIII показаны при БВ типа III, типа IV (поскольку использование DDAVP может вызвать транзиторную тромбоцитопению), а также всем пациентам с БВ типа I и II, у которых отсутствует ответ или имеются противопоказания к назначению DDAVP.

Предпочтения должны отдаваться препаратам, имеющим следующие характеристики:

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

Дозу концентратов факторов плазматического фактора VIII + фактора Виллебранда, предназначенного для лечения БВ, необходимо рассчитывать на основании VWF:RCo активности, которая должна быть указана в инструкции производителя.

Восстановление по VWF:RCo у взрослых должно быть приблизительно 1,5–2% на инфузированную МЕ VWF:RCo/кг массы тела. Приведение дозы 50 МЕ/кг следует ожидать увеличение VWF:RCo в диапазоне 75 – 100 %. Таким образом, доза 50-60 МЕ VWF:RCo/кг массы тела рекомендована пациентам с низкой базовой активностью VWF:RCo. У детей уровень восстановления может быть ниже в силу физиологических особенностей.

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

Гормоны.

У женщин при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применения содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны (УД – В). Гормоны можно назначать длительно для уменьшения длительности и обильности менструальных выделений. [11].

Антифибринолитические средства.

ε-аминокапроновая кислота (АКК) и транексамовая кислота предотвращают лизис образовавших сгустков, связываясь с активными участками плазминогена, что

препятствует его взаимодействию с фибрином и проникновению в формирующийся тромб. Антифибринолитические средства часто применяют, местно или системно, для купирования кровотечений со слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий (УД – В). Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами факторов свертывания крови. [7]

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 ε-АКК. (УД – С) [11]

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 неудается 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/FVIII может быть сокращено.

- В послеоперационном периоде осмотр больного стоматологом осуществляется по показаниям. Применение местных гемостатических, тампонада лунки являются методом выбора.
- Сопроводительная терапия назначается совместно со стоматологом и/или челюстно-лицевым хирургом по показаниям.

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/FVIII 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.

Тактика гемостатической терапии при кровотечении из желудочно-кишечного тракта [12].

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

При синдроме Heyde хирургическая коррекция аортальных клапанов приводит к нормализации кровотока, сохранению мультимерной композиции фактора Виллебранда и купированию кровотечений. При рецидивирующих кровотечениях из ЖКТ гемостатическая терапия назначается в профилактическом режиме. Вторичная профилактика концентратами VWF/FVIII осуществляется в дозе до 40 МЕ VWF:RCO/кг 2-3 раза в неделю, в комбинации с транексамовой кислотой на короткий или продолжительный период. Лечение пациентов проводится совместно с гастроэнтерологом и назначением противоязвенной терапии.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):

Препараты, получаемые из крови, плазмозаменяющие средства и средства для парентерального питания (Препараты, получаемые из крови) [9]

- фактор свертывания крови VIII + Виллебранда, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих менее 100% вероятность применения) [9]:

Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

- транексамовая кислота, для инъекций 10%;
или
- транексамовая кислота;
или
- аминокапроновая кислота для инфузии 5%.

Антианемические лекарственные средства:

- железа сульфат.

Гормоны гипофиза, гипоталамуса и их аналоги:

- десмопрессин, 4мкг/мл, спрей назальный 150 мкг доза.

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [9]:

Препараты, получаемые из крови, плазмозаменяющие средства и средства для парентерального питания (Препараты, получаемые из крови) [7]

- фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для внутривенного введения.

Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

- транексамовая кислота, для инъекций 10%;
или
- аминокапроновая кислота, для инфузии 5%.

Антианемические лекарственные средства:

- железа сульфат;
- или
- железа (III) гидроксид сахарозный комплекс для внутривенного введения.

Контрацептивы:

- этинилэстрадиол + гестоден покрытые оболочкой, 15,4+61,8 мкг, 20+100 мкг, 30+50 мкг; 20+75 мкг.

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне [2]:

Все пациенты с болезнью Виллебранда должны быть вакцинированы против гепатитов в детском возрасте и при отрицательных результатах лабораторных тестов во взрослом (ИФА, ПЦР) на гепатиты. Вакцины предпочтительно вводить подкожно.

Объем медицинской помощи при других видах амбулаторноголечения определяется тем профилем протоколов диагностики и лечения, согласно которому было осуществлено обращение пациента. Коррекция гемостаза проводится в соответствии с настоящим протоколом.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

Объем медицинской помощи при других видах стационарного лечения определяется профилем протоколов диагностики и лечения, согласно которому произведена госпитализация. Коррекция гемостаза проводится в соответствии с настоящим протоколом.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи:

Объем медицинской помощи определяется алгоритмами и протоколами диагностики и лечения того состояния, по поводу которого потребовалось оказание скорой медицинской помощи. Коррекция гемостаза проводится в соответствии с настоящим протоколом в разделе «лечение по требованию». Госпитализация больного с кровотечением должна осуществляться незамедлительно в ближайший многопрофильный стационар.

Гематологическая помощь должна быть привлечена в виде консультации и/или санитарной авиации по принципу «вызов помощи на себя» с дальнейшим определением тактики ведения пациента. При оказании помощи допускается использование лекарственных средств «факторов свертывания крови», которые находятся у пациента, предназначенными для амбулаторного введения из средств республиканского бюджета. При введении использовании факторов свертывания крови пациента нужно руководствоваться настоящим протоколом и инструкцией к препарату, особо обращая внимание на соответствие условиям хранения лекарственного средства.

Особенности лечебной тактики у беременных[11,12]

Наблюдение пациентки с болезнью Виллебранда и родоразрешение должно осуществляться в лечебных учреждениях, имеющих опыт ведения осложненных родов и консультанта-гематолога, специализированного в области гемостаза.

В большинстве случаев беременность и роды у пациенток с болезнью Виллебранда протекают без осложнений и даже оказывают благоприятное воздействие на клиническое течение заболевания.

При лечении беременных женщин с БВ необходимо знать как тип БВ, так и FVIII:C и VWF:RCo в плазме крови, который определяется в сроке 28 – 30 недель беременности.

- При легких и среднетяжелых формах (тип I, тип II) 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.
- При тяжелых формах (тип I, тип II, тип III) активность vWF во время беременности возрастает недостаточно. При необходимости гемостатической терапии при этих типах БВ следует использовать концентраты, содержащие VWF [10]. Доза концентрата определяется в зависимости от уровня фактора FVIII:C.
- Оптимальный уровень FVIII:C и VWF:RC на момент родов и в последующие 5 дней должен быть не менее 50МЕ/дл. Эти показатели являются приемлемыми для безопасного проведения эпидуральной анестезии, кесарева сечения.
- У женщин с БВ повышен риск первичного и вторичного послеродового кровотечения, поскольку повышенная концентрация vWF в плазме крови снижается сразу же после родов. Риск более высок у женщин с БВ типа 2 по сравнению с женщинами с более распространенным типом БВ – типом 1.
- После родов концентрацию vWF у всех женщин с БВ необходимо определять неоднократно 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. Выписка пациенток из стационара должна производиться не ранее седьмых суток после родов (самопроизвольных) и в среднем на десятые сутки после кесарева сечения.

Поскольку БВ в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, заболевание могут наследовать дети обоих полов. Тем не менее, дородовую диагностику БВ у новорожденных обычно не проводят, поскольку риск развития кровотечений в большинстве случаев невелик[13].

Тяжелую форму (тип III) 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. Поэтому обследование ребенка следует отложить на несколько месяцев

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: Малоинвазивные хирургические вмешательства, включая стоматологические (удаление 1-2 зубов) могут осуществляться амбулаторно после консультации врача-гематолога, указывающего регламент заместительной терапии (уровень доказательности С) в соответствии с настоящим протоколом.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: Хирургическое вмешательство должно проводиться в многопрофильных лечебных учреждениях, имеющих лабораторную службу, которая обладает техническим и кадровым потенциалом круглосуточного исследования системы гемостаза с

определенением активности факторов свертывания, VWF, ингибирующих антител; анестезиолога, имеющего опыт лечения больных с нарушениями свертывания крови; гематолога (УД – С).

При проведении обширного хирургического вмешательства (гистерэктомия, простатэктомия, открытая холецистэктомия) уровень VWF:RCo и FVIII должен быть не менее 100 МЕ/дл в плазме больного. Инициальная доза препарата составляет 40-60 МЕ/кг, далее поддерживающая – 20-40 МЕ/кг каждые 8-12 часов. В последующие 7-10 дней уровень VWF:RCo и FVIII необходимо поддерживать в пределах 50 МЕ/дл (уровень доказательности В): введением препаратов каждые 12-24 часа, через 48 часов заместительная терапия проводится один раз в сутки на протяжении послеоперационной недели.

Во избежании тромботических осложнений нельзя допускать увеличения VWF:RCo более 200 МЕ/дл и FVIII- выше 250 МЕ/дл.

Для реализации небольшого оперативного вмешательства (лапароскопические операции, биопсии, осложненные экстракции зубов, установка центрального катетера) необходимо достичь уровня VWF:RCo и FVIII более 50 МЕ/дл в плазме больного (препарат вводится из расчета 30-50 МЕ/кг веса больного, поддерживающая доза- 20-40 МЕ/кг каждые 12 часов на протяжении 2х суток). После чего поддерживается на протяжении 5 дней уровень VWF:RCo и FVIII около 50 МЕ/дл (УД – В).

Транексамовая кислота в дозе 10 мг/кг в/в за 30 минут до операции или 20-25 мг/кг перорально за 2 часа до операции. Далее транексамовую кислоту назначают каждые 6-8 часов на протяжении 5-7 дней.

14.5. Профилактические мероприятия [2]:

В данном разделе описаны методы профилактики осложнений болезни Виллебранда, а не самого заболевания.

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.

14.6. Дальнейшее ведение:

Наблюдение гематолога с целью диспансеризации:

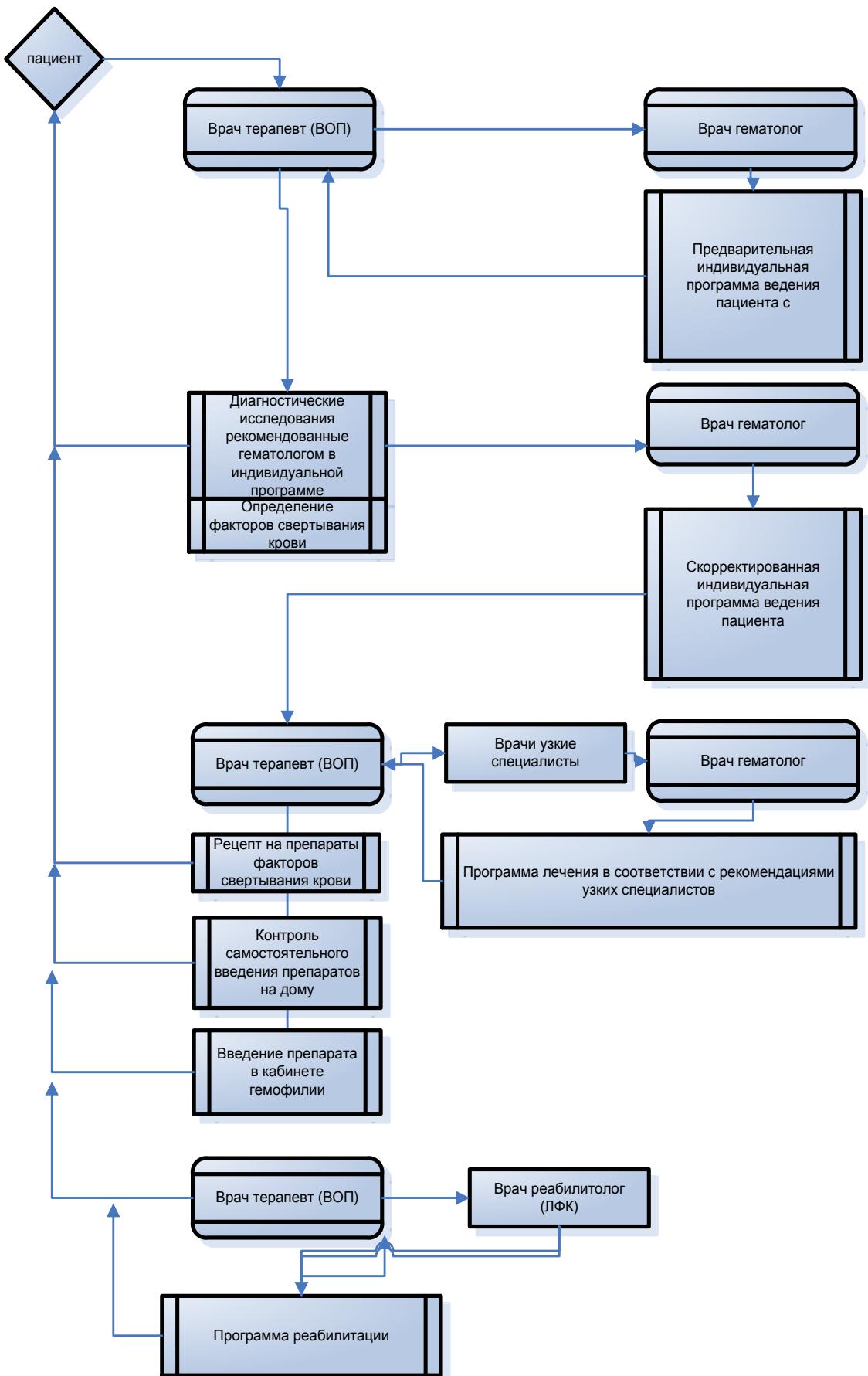
- Пациенты с тяжелой формой и пациенты, получающие постоянное профилактическое лечение – не менее 4 раз в год.
- Остальные 1 – 2 раза в год.

Наблюдение стоматолога – 2 раза в год, при необходимости чаще.

Объем лабораторной диагностики на амбулаторном уровне описан в соответствующем разделе настоящего протокола.

Врачи общей практики, терапевты осматривают пациента при обращении, направляют согласно рекомендациям гематолога на госпитализацию. Самостоятельно не проводят диспансеризацию и не определяют индивидуальную программу лечения пациента.

Маршрут пациента с болезнью Виллебранда на этапе диспансеризации и/или по требованию*



15. Индикаторы эффективности лечения:

Индикаторами эффективности лечения является снижение частоты или отсутствие геморрагического синдрома, сохранение качества жизни.

Критерии ответа на терапию:

- достижение индикаторов эффективности терапии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Пивоварова Ирина Алексеевна – МД, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.
- 2) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ "Карагандинский государственный медицинский университет", заведующая кафедрой внутренних болезней №3, врач гематолог.
- 3) Загурская Елена Юрьевна – АО «Национальный научный медицинский центр» врач гематолог.
- 4) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна –АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.**18. Рецензенты:**

- 1) Зоренко Владимир Юрьевич –Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий Гематологического центра Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- 2) Косanova Алия Капархановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №3 Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.**20. Список использованной литературы:**

1. Fressinaud E, Meyer D Maladie de Willebrand. Encycl Med Chir. Hematologie, 13-021-A-50, 2008.
2. Sadler IE, Budde U, Eikenboom IC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. J TrombHaemost2006; 4: 2103-2114.
3. Sadler IE. Et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebranddisease.ThrombHaemost 2000;84:160-74
4. 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.

5. 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
6. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:683–694
7. Scharrer I. Women with von Willebrand disease. *Haemostasiologie* 2004; 24: 44–49
8. Nordic Guidelines on von Willebrand disease. Version: April 23, 2008
9. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2011 года № 593 «Об утверждении Республиканского лекарственного формулляра» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.12.2014 г.)
10. Paul LF, Giangrande PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *World Federation of Haemophilia. Treatment of Hemophilia* 2003
11. The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. U.S. Department of Health and Human Services 2007.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Гематологически научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2013.
13. Brown DL. Congenital bleeding disorders. *CurrProblPediatr Health Care* 2005; 35
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
15. Sadler JE. Appendix II: A revised classification of Von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; 3 (Suppl. 2): 11–18