

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА**

Е.А. Лихачева, Т.Ю. Полянская, В.Ю. Зоренко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Резюме.** В обзоре литературы содержатся данные о патогенезе, клинических проявлениях и классификации основных типов болезни Виллебранда. Особое внимание уделено вопросам оптимизации диагностики и лечебной стратегии. Приведен анализ работы гемофилических центров ряда европейских стран, стран Северного региона, США и Канады. Определены показания для терапии различных групп пациентов десмопрессином или концентрированными препаратами фактора VIII, сбалансированными по фактору Виллебранда.

**Ключевые слова:** фактор Виллебранда; плазматический концентрат фактора VIII/vWF.

**THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VON WILLEBRAND DISEASE: INTERNATIONAL EXPERIENCE**

E.A.Likhacheva, T.Y. Polyanskaya, V.Y.Zorenko

Hematological Center, Moscow, Russia

**Summary.** The review presents data on the pathogenesis, clinical manifestations, and classification of the main types of von Willebrand disease. Special attention is paid to optimization of the diagnosis and therapeutic strategy. The activities of hemophilia centers of some central and Northern European countries, USA, and Canada are analyzed. Indications for therapy by desmopressin or von Willebrand factor-balanced concentrated factor VIII preparations are defined for various groups of patients.

**Key words:** von Willebrand factor, concentrated plasma factor VIII/vWF

С момента первой публикации в 1926 г. Эрика фон Виллебранда [1], который впервые обнаружил новое геморрагическое заболевание у жителей Аландских островов, на протяжении многих лет сохраняется интерес к болезни Виллебранда (БВ).

БВ является одной из наиболее часто встречающихся наследственных патологий человека, обусловленной количественным или качественным дефектом фактора Виллебранда (vWF). Распространенность заболевания, включая легкие формы, составляет примерно 1:100. Тяжелая форма — 3-й тип БВ встречается редко [2].

vWF — это мультимерный гликопротеин плазмы крови с молекулярной массой от 0,5 до  $20 \cdot 10^6$  Д. Синтез его происходит в эндотелиальных клетках сосудов (90%) и мегакариocyтах (10%). После синтеза в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах пре-про-vWF транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где происходит отщепление сигнального пептида. Получающиеся при этом субъединицы (мономеры про-vWF) соединяются друг с другом своими S-концевыми областями посредством межмолекулярных дисульфидных связей, образуя димеры про-vWF, которые являются основными структурными единицами мультимерной формы vWF. После сульфатирования и гликозилирования димеров про-vWF и отщепления про-(поли)пептида (vWF:AgII) в аппарате Гольджи между N-концевыми областями димеров возникают дисульфидные мостики, что приводит к образованию крупных мультимеров. Зрелые молекулы vWF (в большинстве своем сверхвысокомолекулярные) секретируются непосредственно в кровь или накапливаются во внутриклеточных органеллах — тельцах Вейбеля—Палада эндотелиальных клеток или в  $\alpha$ -гранулах мегакариocyтов.

**Для корреспонденции:**

Лихачева Елена Аркадьевна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.  
Телефон: +7 (495) 612-49-60.  
E-mail: likhachyova.elena@mail.ru

В участках повреждения сосудистой стенки хранящиеся во внутриклеточных органеллах запасы vWF высвобождаются, что приводит к быстрому накоплению и повышению концентрации vWF в тех местах, где необходимо его присутствие. Таким образом, vWF действует как адгезивная молекула и выполняет роль своеобразного мостика между субэндотелиальным коллагеном и рецептором мембраны тромбоцитов GPIIb/IIIa. На поверхности активированных тромбоцитов рецептор  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 также имеет сайт для связывания с vWF, фибриногеном, фибронектином.

В плазме крови vWF представлен макромолекулами различной молекулярной массы. Эти так называемые мультимеры vWF состоят из идентичных мономерных субъединиц, каждая из которых имеет молекулярную массу около 250 кД. Размер мультимеров vWF варьирует от димеров с молекулярной массой около 500 кД до форм с молекулярной массой более 10 000 кД, включающих более 40 мономерных субъединиц, и составляет в длину более 2 мкм. Мультимерный профиль vWF в плазме крови можно определить с помощью электрофореза в агарозном геле в присутствии додецилсульфата натрия [3].

Высокомолекулярные мультимеры vWF играют основную роль в адгезии и агрегации тромбоцитов и, следовательно, наиболее важны для первичного гемостаза. Концентрация vWF в плазме крови составляет 5—10 мг/л. Поскольку vWF и фактор (F) VIII относят к белкам острой фазы, их содержание в крови может изменяться под влиянием ряда факторов: наличия воспаления, стресса, сопутствующих заболеваний, беременности.

При поступлении в плазму крови сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF расщепляются специфической металлопротеиназой ADAMTS-13. Вследствие этого мультимеры vWF, циркулирующие в плазме крови, имеют различную молекулярную массу, что обусловлено наличием в их составе разного количества димеров vWF.

Роль vWF в гемостазе имеет значение для тромбообразования, поскольку vWF рассматривается в качестве маркера состояния сосудистой стенки. Физиологически контролируемое удаление крупных мультимеров препятствует избыточному тромбообразованию в участках повреждения [4, 5].

Присутствие крупных мультимеров обеспечивает наиболее выраженные гемостатические свойства, и сохранение структурной целостности vWF является определяющим в выборе плазматического концентрата FVIII/vWF для проведения терапии. Однако при длительной заместительной терапии концентрированными препаратами FVIII после хирургических вмешательств избыточное повышение FVIII может создавать угрозу венозного тромбоза. Уровни повышения FVIII, при которых возникает венозная тромбоэмболия, четко не определены, поэтому диапазон значений FVIII:C у пациента не должны превышать 150—200% [6, 7].

Другим свойством vWF является способность стабилизировать FVIII в кровотоке и защищать его от протеолитического действия активированного протеина С. Недавно обнаружена новая функция vWF, имеющая отношение к ангиогенезу. Экспериментально доказано, что в условиях дефицита vWF происходит усиление ангиогенеза. vWF оказывает на ангиогенез интрацеллюлярное действие посредством ангиопоэтина-2 и экстрацеллюлярное действие через рецепторы эндотелиальной клетки [8].

В 1985 г. был синтезирован ген vWF, содержащий кодирующую последовательность, на матрице которой в клетке синтезируется белок. Структуру гена определили с помощью прямого секвенирования (определение нуклеотидных последовательностей). Ген vWF локализован на коротком плече 12-й хромосомы, содержит 52 экзона. В 1991 г. обнаружили псевдоген, расположенный на 22-й хромосоме.

К настоящему времени идентифицировано более 200 мутаций в гене vWF. Однако генетическое подтверждение диагноза при 1-м типе БВ представляет трудности, что связано с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью патологического гена [9].

Дефицит vWF или нарушение мультимерной композиции приводит к ослаблению функциональной активности тромбоцитов и нарушению первичного гемостаза, следствием этого является развитие кровотечения. Кровоточивость носит системный характер и проявляется у больных с тяжелой формой БВ уже в детском возрасте в виде носовых, десневых кровотечений и подкожных геморрагий. У большинства больных кровотечения обычно умеренно выраженные, протекают преимущественно по микроциркуляторному типу. Однако интенсивность и частота геморрагий варьируют в широких пределах — от легких, малосимптомных до тяжелых клинических форм с частыми профузными кровотечениями, создающими угрозу жизни пациента.

Наряду с типичными геморрагическими проявлениями у некоторых больных существуют и атипичные симптомы, связанные с признаками недифференцированной коллагенопатии. К ним относят повышенную растяжимость кожи, гипермобильность суставов, келоидные рубцы на коже, «готическое небо». Ангиодисплазию и мальформацию сосудов обнаруживают у 10% пациентов с БВ. При локализации ангиодисплазии по ходу пищеварительного тракта особенно тяжело протекают желудочно-кишечные кровотечения.

Комитет по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee — SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) пересмотрел и упростил классификацию основных типов БВ:

1-й тип заболевания обусловлен частичным количественным дефицитом vWF, при этом мультимерная структура его сохранена. Имеется пропорциональное снижение прокоагулянтной активности FVIII (FVIII:C), ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов (RIPA), vWF, антигена vWF (AgvWF). Частота данной формы составляет 75—80% от всех случаев заболевания. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с высокой вариабельностью пенетрантности патологического гена.

2-й тип — качественные изменения vWF связаны с нарушением формирования мультимеров и подразделяются на подтипы: 2A, 2B, 2M, 2N. Большая часть вариантов 2-го типа вызывается нуклеотидными заменами.

Фенотип 2A является результатом нарушений двух различных патогенетических механизмов: нарушения секреции высокомолекулярных мультимеров и повышения протеолиза vWF. Определяется изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF.

При варианте 2B отмечено повышенное сродство vWF к тромбоцитарному рецептору GPIb. Важным диагностическим признаком варианта 2B является определение агрегации тромбоцитов в плазме большого, богатой тромбоцитами (RIPA), с низкими концентрациями ристоцетина (0,6 мкг/мл).

Вариант 2M обусловлен мутацией внутри домена А1, при этом нарушается связь фактора Виллебранда с тромбоцитарным рецептором GPIb. Мультимерная структура белка не нарушена.

Вариант 2N характеризуется нормальным уровнем vWF и низкой активностью FVIII:C, что обусловлено нарушением способности связываться vWF с FVIII:C. Данный вариант нужно дифференцировать от легкой формы гемофилии А.

Наследование БВ 2-го типа — аутосомно-доминантное, а 2N типа — рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет 5—15% от всех случаев заболевания.

3-й тип — наиболее тяжелая и редкая (менее 5%) форма БВ, при которой отмечается глубокий дефицит vWF не только в плазме, но и в клеточных структурах (тромбоциты, клетки эндотелия сосудистой стенки). Наследование — аутосомно-рецессивное.

Кроме основных типов БВ могут встречаться редкие варианты.

Псевдо БВ, или БВ тромбоцитарного типа, обусловлена мутацией в гене для тромбоцитарного рецептора GPIb, вследствие которой повышается чувствительность данного рецептора к высокомолекулярным мультимерам vWF. Фенотип аналогичен варианту 2B.

Приобретенная БВ определяется у пациентов с аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями и при аортальном стенозе. Приобретенная БВ не наследуется. vWF нормально синтезируется, но быстро покидает сосудистое русло вследствие различных патологических механизмов (появление специфических аутоантител, циркулирующих иммуноглобулинов, повышение протеолиза и др.) [10].

Исследования, проводимые в течение последних 20 лет в европейских странах, странах Северного региона, а также в США и Канаде, направлены на оптимизацию диагностики и лечебной стратегии БВ.

Диагностический поиск БВ проводят на основании результатов базовых тестов, характеризующих функцию фактора Виллебранда: vWF:RCo (ристоцетин—кофакторная активность), FVIII, vWF:Ag, RIPA, vWF:CB (коллагенсвязывающая активность), а также специальных исследований, позволяющих оценить мультимерную структуру vWF [11—14].

Поскольку БВ обусловлена двойным дефектом — нарушением взаимодействия vWF с субэндотелиальными структурами, тромбоцитами и коагуляционными белками, основная задача лечения — нормализация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, обеспечивающих первичный гемостаз и коррекцию плазменного дефицита FVIII. Для решения этой задачи выработано два терапевтических подхода — применение синтетического препарата десмопрессина (DDAVP), который повышает концентрацию FVIII и vWF за счет эндогенного выброса, и назначение заместительной терапии концентратом фактора свертывания VIII, сбалансированным по фактору Виллебранда [15—18].

Лечение может проводиться «по требованию», т.е. при остром кровотечении или в профилактическом режиме. Пациентам с БВ регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией. Однако при

рецидивирующих кровоизлияниях в суставы или желудочно-кишечных кровотечениях профилактическое лечение может стать оптимальным методом терапии пациентов с БВ [19, 20].

Клиническая тяжесть заболевания возрастает пропорционально степени снижения vWF:RCO (RCO — ристоцетин-кофакторная активность) и FVIII:C и увеличения частоты геморрагических эпизодов. Фенотипы БВ во многом определяются генетическим фоном и зависят от типа мутации, степени экспрессии гена, а также остаточной функциональной активности гликопротеина. В этой связи внутри каждого типа БВ могут наблюдаться субпопуляции с тяжелым или более легким фенотипом. У ряда пациентов с 1-м и 2-м типом БВ имеется склонность к кровотечениям, несмотря на минимально выраженные изменения лабораторных показателей. При тяжелых формах, преимущественно 3-м типе БВ, помимо кровоточивости из слизистых оболочек, могут возникать гемартрозы. Однако данные о частоте артропатии при БВ немногочисленны [12—23].

В мировой практике диагностику БВ, наблюдение и лечение больных осуществляют в условиях специализированных гемофилических центров на основе формирования национальных регистров и разработки научно-практических рекомендаций.

В Италии существует 48 гемофилических центров, на базе которых создавали регистры болезни Виллебранда (AICE, 1980 г. и ReVAWI 2002—2005 гг.), содержащие детальную информацию о пациентах, нуждающихся в лечении десмопрессином или концентратами фактора VIII/vWF. Для заместительной терапии лицензированы три концентрата фактора свертывания VIII, сбалансированные по фактору Виллебранда: Alphanate (Grifols), Fandi (Grifols), Haemate-P (CSL-Behring) [24].

Формирование регистров проводили при поддержке итальянского министерства здравоохранения. В этой работе основные трудности были обусловлены необходимостью централизованного подтверждения диагноза БВ. Отмечено, что есть пациенты, которые никогда не получали гемостатическую терапию. Анализ клинико-лабораторных данных показал, что из 1529 больных, первоначально включенных в регистр, более чем у 400 не имелось достаточных критериев для корректной диагностики БВ, а 275 пациентов были исключены из-за неподтверждения диагноза. У 7 больных выявили ингибитор к vWF.

В качестве критериев диагностики БВ рассматривают три параметра: клинические проявления симптомов кровоточивости, семейный анамнез и сниженный уровень vWF:RCO. Определение vWF:RCO проводили по агрегации с фиксированными тромбоцитами и иммуноферментным методом. Оценивали соотношение vWF:RCO/vWF:Ag. При всех типах БВ соотношение FVIII:C/vWF:Ag выше 1,2, за исключением 2N типа БВ. Типирование БВ подтверждали молекулярно-генетическими исследованиями.

В Великобритании национальный регистр наследственных геморрагических заболеваний включает 6960 пациентов с БВ [25]. Легкие проявления кровоточивости и пограничные значения уровня vWF не всегда укладываются в диагноз, поэтому для включения таких пациентов в регистр требуется обсуждение. Лечение наследственных геморрагических заболеваний осуществляется в 67 медицинских центрах. Из них 33 гемофилических центра, которые обеспечивают диагностику и терапию факторами свертывания крови. В крупных гемофилических центрах проводят хирургическое лечение (ортопедическое, гинекологическое, стоматологическое), социальную работу и генетическое консультирование. Лабораторное определение факторов свертывания и ингибиторный скрининг обеспечивают круглосуточно.

Диагностику заболевания выполняют в несколько этапов:

— первичное лабораторное обследование: анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определением активированного

частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени, агрегации тромбоцитов;

— первичная диагностика БВ: FVIII:C, vWF:Ag, vWF:RCO, vWF:CB, RIPA;

— лабораторные данные, подтверждающие БВ:

оценивают соотношение vWF:RCO/vWF:Ag, значение данного показателя не менее 0,7 соответствует 1-му типу БВ, до 0,7 — 2-му типу БВ.

Исследование мультимерного профиля vWF, определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином позволяют проводить типирование БВ. Генетические исследования применяют для пренатальной диагностики 3-го типа БВ, определения носителей рецессивных форм БВ и для дифференциальной диагностики 2N типа БВ и гемофилии А. Кроме того, генетические тесты выполняют при тяжелом течении БВ 1-го типа, обусловленного мутациями с высокой степенью пенетрантности.

Выбор лечения определяют подтипом БВ, уровнями vWF:RCO и FVIII, а также результатами теста на десмопрессин, кроме того, учитывают характер геморрагий или необходимость оперативного вмешательства. Для гемостатической терапии используют концентрированные препараты фактора свертывания VIII, сбалансированные по фактору Виллебранда (BPL FVIII, Haemate P, Alphanate, Fandhi, Wilate), а также концентрат фактора Виллебранда Wilfactin. Расчет доз концентратов фактора FVIII/vWF проводят индивидуально для каждого продукта в зависимости от содержания vWF и отношения vWF к FVIII [25].

В Нидерландах распространенность среднетяжелых и тяжелых форм БВ составляет 1:10000. Учитывая легкие формы БВ, распространенность значительно выше 1:100. К настоящему времени в Нидерландах работает 13 гемофилических центров, из них 7 расположены при университетских клиниках и 6 — при больших муниципальных клиниках. В штате каждого центра обязательно есть врач-гематолог, педиатр, медицинская сестра, физиотерапевт, хирург, ортопед и социальные работники. Одними из задач этих центров являются обсуждение новых направлений в лечении гемофилии и БВ, разбор клинических случаев, выработка научных направлений исследований, публикация рекомендаций по диагностике и лечению [26].

В 2007 г. проводилось исследование с целью наиболее полного выявления БВ, изучения клинической картины, влияния БВ на качество жизни. Пациенты с БВ 1-го типа составляют 70%, БВ 2-го типа — 25% и БВ 3-го типа — 5%. Не получено данных о тромбоцитарном типе БВ и отмечена низкая выявляемость легких форм БВ 1-го типа.

Диагностику осуществляют на основании скрининга коагулологических тестов, применяемых в европейских странах. Генетические тесты не включены в стандартный диагностический алгоритм, но их применяют для уточнения диагноза БВ 2-го типа.

Лечение больных БВ 1-го типа с положительным ответом на десмопрессин проводят десмопрессином. Для заместительной терапии используют только разрешенные в гемофилических центрах концентраты фактора свертывания VIII, сбалансированные по фактору Виллебранда (Haemate P, Wilate) и концентрат фактора Виллебранда Wilfactin.

Северный гемофилический совет объединяет пять стран: Швецию, Финляндию, Норвегию, Данию и Исландию. В 8 гемофилических центрах наблюдают 1658 больных. Диагностический алгоритм построен на оценке клинических проявлений кровоточивости, данных семейного анамнеза и лабораторных исследованиях, характеризующих свойства vWF. При сборе анамнеза подозрение на БВ возникает, если у пациента были два отдельных кровотечения, не требующих трансфузий, или один геморрагический симптом, требующий трансфузии и повторяющийся по крайней мере 3 раза. Базовый лабораторный скрининг

направлен на выявление снижения vWF:RCo и определение vWF:Ag и FVIII:C.

При некоторых условиях создается возможность маскировать легкую форму 1-го типа БВ. Во время стресса, физических упражнений, при инфекциях, беременности, приеме комбинированных оральных контрацептивов уровни vWF и FVIII:C могут повышаться и распознать заболевание достаточно трудно. В этих случаях исследование лабораторных параметров проводят 2 раза или более для исключения ошибочного диагноза.

Лечение десмопрессином показано при БВ 1-го типа, у пациентов с положительным ответом на тестовое введение препарата. Однако эффективность десмопрессина ограничена, поскольку период полужизни vWF короткий при основных мутациях в гене vWF. Кроме того, препарат не используют при 3-м типе БВ, у пациентов младше 2 лет и старшей возрастной группы с сопутствующей кардиальной, неврологической патологией и риском тромботических осложнений.

Для заместительной терапии применяют концентрированные препараты FVIII, обогащенные vWF.

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 рецидивирующих кровотечениях гемостатическая терапия назначается в профилактическом режиме.

Рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения без язвенного анамнеза могут быть обусловлены синдромом Нейде, 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.

Протезирование аортальных клапанов приводит к нормализации кровотока, сохранению мультимерной композиции vWF и купированию кровотечений [27].

В США разработана программа диагностики и лечения БВ для практикующих врачей. Для лабораторной диагностики используют скрининговые тесты: анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определением протромбинового времени, АЧТВ и тесты, которые рассматриваются как «профиль болезни Виллебранда»: FVIII:C, vWF:Ag, vWF:RCo, мультимерный анализ. Тест коллагенсвязывающей активности vWF:CB выполняется в референс-лабораториях. Соотношение vWF:CB/vWF:Ag является более чувствительным показателем для выявления БВ подтипов 2А и 2В. Однако на основании оценки только одного теста vWF:CB можно пропустить некоторые формы подтипа 2М. При некоторых мутациях vWF:CB снижена без нарушения в тесте vWF:RCo. Тест ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов RIPA с низкой концентрацией ристоцетина позволяет диагностировать подтип 2В. Тест vWF:FVIIIb используется для подтверждения подтипа 2N БВ. Полный генетический сиквенс из-за большого числа полиморфизмов в гене vWF не относится к рутинным исследованиям [28].

Для лечения пациентов с 1-м типом БВ используется десмопрессин, предварительно проводят тест на чувствительность к препарату. Тест с введением десмопрессина в терапевтической дозе и последующим определением FVIII:C через 30 мин (если препарат вводили внутривенно) и через 60 мин (если препарат вводили подкожно). Критерием эффективности является увеличение прокагулянтной активности фактора VIII более 50%.

Концентраты FVIII/vWF назначают пациентам с БВ 2-го, 3-го типа и с тяжелой клинической формой 1-го типа БВ. Разрешены к применению препараты, в которых содержание vWF превышает уровень FVIII (Haemate P, Wilate, Alphanate) [28]. В большинстве случаев терапию проводят

«по требованию». Лечение в профилактическом режиме показано пациентам с БВ 3-го типа и тяжелым течением 2-го типа БВ.

В Канаде специализированную помощь пациентам с БВ обеспечивают в 26 региональных гемофилических центрах. Канадский регистр гемофилии включает около 3500 пациентов с БВ [29]. В каждой клинике периодически проводят экспертизу лечения с участием медицинского директора, врачей, социального работника и определяют взаимодействие с врачами других направлений (ортопеды, гинекологи, ревматологи, гепатологи и др.). Для диагностики БВ первоначально выполняют скрининговые тесты: анализ крови, протромбин, АЧТВ, ферритин, группа крови по системе АВО. Диагностика БВ достаточно трудна при пограничной концентрации vWF в диапазоне около 50%, особенно у пациентов с группой крови 0(I). Учитывается групповая принадлежность по АВО, потому что у лиц с группой крови 0(I) концентрация vWF приблизительно на 25% ниже, чем у лиц с другими группами крови [30]. Следующим этапом являются специальные тесты: vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C, RIPA. Коллагенсвязывающий тест vWF:CB применяется в отдельных случаях для уточнения диагноза. Генетические исследования могут выполнять в Национальной референс-лаборатории Королевского университета (Kingston, Ontario). При БВ генетические тесты применяют для дифференциальной диагностики подтипа 2N от гемофилии А, а также для подтверждения подтипов 2А, 2М и 2В.

Подходы к терапии имеют два направления. Методом выбора является лечение десмопрессином, который не назначают пациентам младше 2 лет. Заместительную терапию осуществляют только одним лицензированным концентратом фактора свертывания VIII, сбалансированным по фактору Виллебранда Haemate P. Дозы препарата рассчитывают по фактору Виллебранда.

Основываясь на международном опыте специализированной помощи пациентам с БВ, можно отметить следующие положения, имеющие практическое значение:

1. БВ представляет собой генетически детерминированное полиморфное заболевание с высокой распространенностью, большим числом легких и малосимптомных клинических форм, характеризуется вариабельностью лабораторных показателей, частоты и степени проявления геморрагических симптомов.

2. Диагностику БВ выполняют в несколько этапов, включающих первичные скрининговые тесты для исключения других геморрагических заболеваний, тесты для подтверждения БВ и тесты для уточнения подтипов БВ.

3. Применение плазматических концентратов FVIII, стандартизированных по vWF, создает возможность проводить терапию в следующих режимах:

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

4. При проведении лечения:

— предпочтение отдают препаратам с высокой вирусной безопасностью;

— соотношение между активностью vWF и FVIII должно быть ключевым при определении дозы, необходимой для введения;

— применяют препараты, содержащие высокомолекулярные мультимеры vWF, так как они обладают наиболее выраженными гемостатическими свойствами;

— препараты не должны содержать FVIII в высокой концентрации, так как это может приводить к повышению активности FVIII в плазме и повышать риск тромботических осложнений.

5. При формировании национального регистра БВ особое внимание уделяют централизованному подтверждению диагноза, что исключает другие формы коагулопатий и тромбоцитопатии.

## REFERENCES [ЛИТЕРАТУРА]

1. *Berntorp E.* Erik von Willebrand. *Tromb. Res.* 2007; 120(Suppl. 1): 3—4.
2. *Lillicrap D.* Von Willebrand disease-phenotype versus genotype: deficiency versus disease. *Tromb. Res.* 2007; 120(Suppl. 1): 11—6.
3. *Ginsburg D.* The molecular biology of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl. 2): 19—27.
4. *Ruggeri Z.M.* Role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Tromb. Res.* 2007; 120 (Suppl.1): 55—9.
5. *Salder J.E.* A revised classification of Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1997; 3(Suppl. 2): 11—8.
6. *Federici A.B., Castaman G., Thompson A., Berntorp E.* Von Willebrand's disease: clinical management. *Haemophilia*. 2006; 12 (suppl. 3): 152—8.
7. *Galstyan G.M., Vasiliev S.A., Galuzjak V.S., Likhacheva E.A., Plyusch O.P., Rudakova V.E. et al.* Thromboembolism of the pulmonary artery in Willebrand's disease. *Therapeutic Archive (Tromboembolija legochnoj arterii pri bolezni Villebranda. Terapevticheskij arhiv).* 2005; 12: 33—9. (in Russian) [*Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С., Лихачева Е.А., Плющ О.П., Рудакова В.Е. и др.* Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. *Терапевтический архив.* 2005; 12: 33—9].
8. *Randi A.M.* VWF, angiodyplasia and endothelial progenitor cells: novel insights from basic science. Abstracts of the 5<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 22—24 February 2012 Rome, Italy. *Haemophilia*. 2012; 18(Suppl. 1): 9.
9. *Collins P.W., Cumming A.M., Goodeve A.C., Lillicrap D.* Type 1 von Willebrand disease: application of emerging data to clinical practice. *Haemophilia*. 2008; 14(Suppl. 3): 685—96.
10. *Collins P., Budde U., Rand H., Federici A.B., Ressler C.M.* Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008; 14(Suppl. 3): 49—55.
11. *Papayan L.P., Golovin O.G.* Variant forms of von Willebrand disease. *Therapeutic Archive (Variantnye formy bolezni Villebranda. Terapevticheskij arhiv).* 1990; 7: 86—92. (in Russian) [*Папаян Л.П., Головина О.Г.* Вариантные формы болезни Виллебранда. *Терапевтический архив.* 1990; 7: 86—92].
12. *Federici A.B., Mannucci P.M.* Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1999; 5(2): 28—37.
13. *Likhachev E.A., Kopylov K.G., Pljushh O.P.* Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. (*Diagnostika i lechenie bolezni Villebranda*). *Geminform*. 2003; 1—2: 5—7. (in Russian) [*Лихачева Е.А., Копылов К.Г., Плющ О.П.* Диагностика и лечение болезни Виллебранда. *Геминформ.* 2003; 1—2: 5—7].
14. *Yanushevskaya E.V., Barkevitch E.A., Khaspekova S.G., Naimushin Ya.A., Vlasik T.N., Likhacheva E.A. et al.* Measurement of von Willebrand factor with ELISA based on monoclonal antibodies. Application of the method for the diagnostics of von Willebrand disease. *Hematology and Transfusiology (Opredelenie faktora Villebranda s pomoshh'ju immunofermentnogo analiza s ispol'zovaniem monoklona'nyh antitel. Primenenie metoda dlja diagnostiki bolezni Villebranda. Gematologija i transfuziologija).* 2005; 2: 20—5. (in Russian) [*Янушевская Е.В., Баркевич Е.А., Хаспекова С.Г., Наймушин Я.А., Власик Т.Н., Лихачева Е.А. и др.* Определение фактора Виллебранда с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Применение
15. *Federici A.B., Mannucci P.M.* Optimizing therapy with factor VIII/von Willebrand factor concentrates in von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1998; 4(Suppl. 3): 7—10.
16. *Mannucci P.M.* Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997; 90(7): 2515—21.
17. *Blomback M., Eikenboom J., Lane D., Denis C., Lillicrap D.* Von Willebrand disease biology. *Haemophilia*. 2012; 18(Suppl. 4): 141—7.
18. *Mannucci P.M.* Management of Willebrand disease in developing countris. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31(5): 602—9.
19. *Federici A.B.* Management of Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2005; 16(1): 17—21.
20. *Federici A.B., Castaman G., Thompson A., Berntorp E.* Von Willebrand's disease: clinical management. *Haemophilia*. 2006; 12(Suppl. 3): 152—8.
21. *Holmberg L., Lethagen S.* Classification of von Willebrand disease: emerging issues. *Haemophilia*. 1999; 5(2): 46—9.
22. *Keeney S., Bowen D., Cumming A., Enayat S., Goodeve A., Hill M.; UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UK HCDO).* The molecular analysis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia*. 2008; 14(5): 1099—111. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01813.x.
23. *Barkagan Z.C.* Disease Willebrand. In: *Manual of Hematology (Bolezn' Villebranda. V kn.: Rukovodstvo po gematologii).* *Vorobiev A.I., ed.* Moscow: Ньюдиамед; 2005. v. 3: 71—3. (in Russian) [*Баркаган З.С.* Болезнь Виллебранда. В кн.: *Руководство по гематологии.* *Воробьев А.И., ред.* М.: Ньюдиамед; 2005. т. 3: 71—3].
24. *Federici A.B., Bucciarelli P., Castaman G., Baronciani L., Canciani M.T., Mazzucconi M.G. et al.* Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 511—21. doi: 10.1055/s-0031-1281037.
25. *Keeney S., Collins P., Cumming A., Goodeve A., Pasi J.* Diagnosis and management of von Willebrand disease in the United Kingdom. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 488—94.
26. *de Wee E.M., Leebeek F.W., Eikenboom J.C.* Diagnosis and management of von Willebrand disease in the Netherlands. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 480—7. doi: 10.1055/s-0031-1281032.
27. *Lassila R., Holme P.A., Landorph A., Petrini P., Onundarson P.T., Hillarp A.* Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 495—502. doi: 10.1055/s-0031-1281034.
28. *Flood V.H., Gill J.C., Friedman K.D., Bellissimo D.B., Haberichter S.L., Montgomery R.R.* Von Willebrand disease in the United States: a perspective from Wisconsin. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 528—34. doi: 10.1055/s-0031-1281039.
29. *James P.D., Lillicrap D.P.* The diagnosis and management of von Willebrand disease in Canada. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 522—7. doi: 10.1055/s-0031-1281038.
30. *Casari C., Lenting P.J., Wohnner N., Christophe O.D., Denis C.V.* Clearance of von Willebrand factor. *Thromb. Hemost.* 2013; 11(1): 202—11.

Поступила 04.03.13