

Клинические рекомендации

Болезнь Виллебранда

Кодирование по Международной D68.0

статистической классификации

болезней и проблем, связанных

со здоровьем

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения: 2026

Разработчик клинической рекомендации:

Ассоциация содействия развитию гематологии,
трансфузиологии и трансплантации костного мозга
«Национальное гематологическое общество»

Общероссийская общественная организация «Российское
общество детских гематологов и онкологов»



Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	12
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования	16
2.5 Иные диагностические исследования	17
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Консервативное лечение	19
3.1.1 Заместительная терапия	19
3.3 Хирургические вмешательства	23
3.4 Профилактика тромбоза	24
3.5 Иное лечение	24

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	26
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	27
6. Организация оказания медицинской помощи	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	29
7.1 Стоматологическая помощь.....	29
7.2 Введение пациенток с БВ во время беременности и родов	29
7.3 БВ у новорожденных	30
7.4 Вакцинация	30
7.5 Нежелательная медикаментозная терапия	31
7.6 Обучение пациентов и членов их семей.....	31
Критерии оценки качества медицинской помощи	32
Список литературы.....	33
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	38
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	40
Приложение А3.1. Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда.....	40
Приложение А3.2. Заместительная профилактическая терапия при БВ	41
Приложение А3.3. Гемостатическая терапия по требованию при различных видах кровотечения	42
Приложение А3.4. Классификация инвазивных процедур и оперативных вмешательств в зависимости от ассоциированного риска кровотечений.	43
Приложение А3.5. Заместительная периоперационная терапия препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**	45

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	45
Приложение В. Информация для пациента	46
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	51
Приложение Г1. Шкала оценки кровоточивости (на основе шкалы оценки кровоточивости ISTH/SSC).....	51
Приложение Г2. Опросник кровоточивости для детей младше 18 лет (на основе Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) – педиатрический опросник кровоточивости)	55

Список сокращений

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
АДФ — аденозиндифосфат
БВ — болезнь Виллебранда
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
МЕ — Международная Единица
ПВ - протромбиновое время
СЗП — свежзамороженная плазма
СРБ — С-реактивный белок
ФАТ — функциональная активность тромбоцитов
FVIII — фактор свертывания крови VIII
FVIII:C — прокоагулянтная активность фактора VIII
vWF — фактор Виллебранда
FVIII+vWF — фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда
vWF:RCo — ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда
vWF:ag — антиген фактора Виллебранда
vWF:agII — антиген II фактора Виллебранда
vWF:CB — коллаген-связывающая активность фактора Виллебранда
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
vWF:GPIb - активность связывания фактора Виллебранда с GPIb

Термины и определения

Антиген фактора Виллебранда — лабораторный показатель концентрации фактора Виллебранда.

Активность фактора Виллебранда — лабораторный показатель функциональной активности фактора Виллебранда.

Анализ мультимеров фактора Виллебранда — исследование 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/или открытых повреждениях органов и тканей с разрывом сосудов, в результате чего образуется полость, содержащую 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, обеспечивающий коагуляцию.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 мутациями гена vWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом.

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

- Немодифицируемые — мутации в гене vWF, группа крови;
- Модифицируемые — стресс, физические нагрузки, беременность, воспаление.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Различные генетические варианты ФВ встречаются 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 [1–3].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D68.0 — Болезнь Виллебранда

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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) [4,5].

Таблица 1. Классификация болезни Виллебранда

Тип заболевания	Частота, %	Характеристика
Тип 1	70	Частичный количественный дефицит vWF; уровень FVIII нормальный или сниженный пропорционально степени снижения vWF
Тип 2	25	Качественные дефекты vWF
2A		Снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF
2B		Повышение аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов
2M		Снижение 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:С. БВ типа 3 встречается редко — 1–3% пациентов с БВ [1,2,6].

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 расчёт соотношения активности и антигена vWF 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 [7–9, 20, 37, 38, 39].

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 IC, IC Майами и IIE). При фенотипах IC и IC Майами БВ 2А типа повышается относительная доля протомеров. Более того, уменьшается доля крупных мультимеров vWF, поэтому при электрофорезе отсутствуют полосы, соответствующие протеолитическим фрагментам (например, триплетам). При фенотипе IIE БВ 2А типа нарушена триплетная структура мультимеров vWF, что выражается в отсутствии при электрофорезе внешних полос и образовании выраженных внутренних полос [8].

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 и часто отмечается тромбоцитопения различной степени выраженности, которая может усиливаться при стрессе или под действием десмопрессина. В редких случаях повышенное сродство vWF к GPIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров vWF, и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров vWF [10]. БВ типа 2В

характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов (ristocetin-induced platelet aggregation – RIPA) под действием низких концентраций ристоцетина. .

БВ тип 2М

БВ 2М типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в снижении vWF-зависимой адгезии тромбоцитов. При этом спектр мультимеров или количество фактора Виллебранда не меняется. 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 2М типа наблюдается непропорционально низкая vWF:RCо 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%) [1]. 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 [8,12,13].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 тяжелом течении БВ наблюдается смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома. В данном случае в клинической картине возможны нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы и кровотечения из слизистых оболочек. [14].

Жизнеугрожающие кровотечения могут наблюдаться при всех типах БВ, но 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Дифференциальный диагноз БВ у взрослых проводят со следующими заболеваниями:

- *наследственные тромбоцитопатии;*
- *гемофилии;*
- *болезнь Рандю-Ослера;*
- *геморрагические мезенхимальные дисплазии;*
- *тромбоцитопении;*
- *дефицит других факторов свертывания крови;*
- *приобретенные коагулопатии.*

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели [4,5,15–17]:

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 А3.1).

Диагноз устанавливается при наличии как минимум двух критериев: обязательного третьего и одного (или обоих) из первых двух. При наличии первых двух критериев, но отсутствии третьего диагноз БВ высоковероятен, требуется динамический лабораторный мониторинг с интервалом в 3–6 мес.

Показанием для обследования пациента может быть однократное угрожающее кровотечение или наличие изменений в коагулологическом скрининге, выполненном по другому поводу. Диагноз может быть установлен в том числе на основании лабораторных изменений, без предшествующих геморрагических проявлений или данных за геморрагическое состояние в семейном анамнезе [20, 38].

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 геморрагий (особенно из слизистых оболочек, в суставы, мышцы и мягкие ткани); меноррагий, длительных кровотечений после травм или хирургического вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента [1,2,4,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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 ангиодисплазии;
- наличие забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;
- БВ в семейном анамнезе.

Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента.

Целесообразно при сборе анамнеза у пациентов при подозрении на БВ проводить оценку геморрагического синдрома по шкалам кровоточивости с учётом их возрастной и половой специфичности (приложения Г1, Г2) [12,18]. У пациентов с выраженными геморрагическими проявлениями показано проведение обследования без оценки по шкалам кровоточивости. [20].

Нормальные значения: у мужчин – 0–3, у женщин 0–5, у детей 0–2.

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. Отсутствие патологического балла кровоточивости, особенно у детей, не может служить основанием для отказа от дальнейшего лабораторного обследования.

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется при подозрении на БВ прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный) для верификации диагноза и определения тактики терапии [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *следует обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде экхимозов и гематом мягких тканей различной локализации. Могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые). 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. Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии [5,6].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные анализы лежат в основе диагностики и контроля лечения у пациентов с БВ. Важным аспектом лабораторных исследований является участие лабораторий в системе контроля качества. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий (Приложение А3.1) [19–22].

Рекомендуется всем пациентам при подозрении на наличие БВ проведение скринингового обследования, включающего общий (клинический) анализ крови, исследование активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени (ПВ) в крови или в плазме, тромбинового времени (ТВ) в крови, исследование уровня фибриногена в крови (клоттинговым методом) [9,15,20, 37, 38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Изолированное удлинение ПВ/снижение показателя по Квику/увеличение МНО, изолированное удлинение ТВ, АЧТВ, изолированное снижение фибриногена, а также их сочетание требует исключения других коагулопатий или ошибок преаналитического этапа.*

Рекомендуется всем пациентам для подтверждения диагноза БВ, проведение специфических лабораторных тестов: исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови (vWF:Rco) (Исследование активности фактора Виллебранда в крови методом имунотурбидиметрии), исследование уровня антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag), оценка соотношения активности и антигена фактора Виллебранда (vWF:Rco/vWF:Ag), определение активности фактора VIII в сыворотке крови (клоттинговым или хромогенным методом (FVIII:C)), исследование агрегации тромбоцитов (в том числе – со стандартной и низкой концентрациями ристомидина) [15,20,21, 38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при невозможности выполнения вышеуказанных лабораторных исследований, необходимо направить пациента в медицинское учреждение, располагающее необходимыми диагностическими возможностями. Всем пациентам с клиническими проявлениями болезни Виллебранда и нормальной активностью vWF связывания с тромбоцитами (более 40%, но менее 100%) выполнять коллагенсвязывающий тест и определение антигена vWF [20,40]. Коллагенсвязывающий тест может быть более чувствителен при типе 2 и снижаться при нормальном тесте определения активности связывания с тромбоцитами [40].*

Рекомендуется пациентам с БВ 2 типа для определения подтипа заболевания проведение расширенной панели лабораторной диагностики с исследованием агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином в двух концентрациях, коллагенсвязывающий тест (vWF:CB), специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови, анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови, а также молекулярно-генетических (определение фактора Виллебранда в тромбоцитах) и других методов диагностики [1,8,9,13,15,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: применяется для дальнейшей диагностики у некоторых пациентов с целью определения подтипа болезни Виллебранда. Для дифференциальной диагностики в некоторых случаях требуется исследование биологического материала (тромбоцитов) методом проточной цитофлуориметрии, тромбоэластографии/тромбоэластометрии, определения активности фактора свертывания II, V, VII, X, IX, XI, XII в сыворотке крови, активности фактора XIII в плазме крови, уровня альфа-2-антиплазмина в крови, а также проведение расширенной генетической диагностики, исследование агрегации тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном, тромбином (TRAP), арахидоновой кислотой, волчаночный антикоагулянт. В случае подозрения на БВ 2В типа агрегация с ристоцетином проводится в двух концентрациях. Изменения в лабораторных исследованиях, характерные для того или иного типа болезни Виллебранда представлены в приложении А3.1.

Рекомендуется пациентам с коморбидностью, у которых был обнаружен качественный дефект фактора Виллебранда, для исключения приобретенного дефицита vWF, а также с целью пренатальной диагностики проведение молекулярно-генетической диагностики нарушений vWF [20, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: приобретенный дефицит или неполноценность vWF (синдром Виллебранда) может встречаться у пациентов с сопутствующими заболеваниями (пороками сердца, лимфопролиферативными заболеваниями, миелопролиферативными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с БВ для уточнения источника кровотечения и определения выраженности клинических проявлений проводить инструментальные исследования [6,24, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровотечения различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений. Выбор конкретного метода инструментальной диагностики будет зависеть от предполагаемого источника кровотечения и особенностей клинической картины и может включать:

- эзофагогастродуоденоскопия;

- Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, Фиброларингоскопия;
- Бронхоскопию;
- Уретероскопию, Цистоскопию;
- ультразвуковое исследование сустава;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и ультразвуковое исследование забрюшинного пространства;
- ультразвуковое исследование почек и ультразвуковое исследование мочевыводящих путей;
- Ультразвуковое исследование мягких тканей;
- ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное;
- магнитно-резонансная томография сустава, магнитно-резонансная томография мягких тканей;
- магнитно-резонансная томография головного мозга и других органов;
- рентгенография сустава;
- компьютерная томография органов грудной полости;
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- компьютерная томография головного мозга;
- риноскопия;
- Отоскопия;
- кольпоскопия;
- ректороманоскопия;
- колоноскопия;
- Гистероскопия.

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с БВ для подтверждения наличия, а также с целью определения риска геморрагических проявлений (или их последствий) одна или несколько из консультаций специалистов смежного профиля/других специальностей [2, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: консультации врачей позволяют определить нарушения в различных органах и системах вследствие состоявшегося (перенесенного ранее) кровотечения/кровоизлияния. Исходя из предполагаемой локализации кровотечений, необходимо привлечение одного или нескольких специалистов:

- врача-акушера-гинеколога;
- врача-травматолога-ортопеда;
- врача-хирурга;
- врача-уролога;
- врача-невролога;
- врача-оториноларинголога;
- врача-дерматовенеролога;
- врача-онколога;
- врача-гастроэнтеролога;
- врача-колопроктолога;
- врача-стоматолога;
- врача-психиатра.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цель лечения БВ —профилактика и остановка кровотечений, профилактика осложнений БВ. Цель может быть достигнута проведением специфической заместительной терапии препаратами, содержащими фактор Виллебранда или неспецифическими методами. Специфическая заместительная терапия может быть профилактической или проводится 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, а также любых других кровотечениях, приводящих к острой или хронической постгеморрагической анемии или дефициту железа, и/или требующих госпитализации пациента профилактическая заместительная терапия может быть рациональна.[41].

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;
- любые рецидивирующие кровотечения, 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 фактора свертывания крови VIII+фактор Виллебранда. Такие методы включают использование гормональных контрацептивов системного действия и антифибринолитических средств [41].

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Заместительная терапия

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 средства принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога.

Рекомендуется всем пациентам с БВ для проведения заместительной терапии использовать очищенные, вирусинактивированные препараты фактора свертывания крови VIII + фактора Виллебранда** [26, 27, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: 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 фактора свертывания крови VIII + фактора Виллебранда**, предназначенного для лечения БВ, необходимо рассчитывать по активности фактора Виллебранда, содержащегося в данном лекарственном препарате (FVIII:C или vWF:RCo). Восстановление по vWF:RCo у взрослых должно быть приблизительно 1,5–2% на введение 1 МЕ vWF:RCo/кг. При инфузии дозы 50 МЕ/кг следует ожидать увеличения vWF:RCo в диапазоне 75–100%. Таким образом, доза 40–50 МЕ vWF:RCo/кг рекомендована пациентам с низкой базовой активностью vWF:RCo. У детей уровень восстановления может быть ниже в силу физиологических особенностей, что может потребовать более высоких разовых доз и более частых введений.

При проведении терапии необходим лабораторный контроль, включающий исследование уровня антигена фактора Виллебранда, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности фактора VIII в сыворотке крови и оценку фармакокинетической кривой их параметров (в случае неудовлетворительной эффективности проводимой терапии).

Для ориентировочной оценки эффективности проведения гемостатической терапии возможно проведение тромбоэластографии/тромбоэластометрии, использование теста АЧТВ (необходимо получить нормальные или субнормальные значения). При интерпретации результатов данных исследований необходимо учитывать, что их изменения ассоциированы прежде всего с изменением активности фактора VIII, и могут оценивать качественные и количественные характеристики фактора Виллебранда лишь косвенно [17].

Рекомендуется всем пациентам с БВ с показаниями к проведению заместительной терапии, использовать другие препараты, содержащие vWF: в том числе фактор свертывания крови VIII, криопреципитат, СЗП в случаях, когда фактор свертывания крови VIII+Фактор Виллебранда** недоступен. [44, 45, 46, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: концентрация *vWF* в свежесзамороженной плазме относительно низкая. Её применение для проведения заместительной терапии не будет достаточно эффективно [44, 45, 46].

3.1.2 Профилактическая терапия

Рекомендуется всем пациентам, имеющим спонтанные или посттравматические кровотечения, отвечающие следующим характеристикам: приводящие к острой или хронической постгеморрагической анемии, существенно ухудшающие качество жизни, требующие повторных госпитализаций назначение профилактической заместительной терапии препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** [41, 42, 43]. Дозы и режим введений препаратов в различных клинических ситуациях приведены в приложении А3.2.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: такие кровотечения могут существенно мешать повседневной деятельности и приводить к нарушению функции органов и 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* значимо снижены. В таких случаях рекомендуется назначать профилактическое лечение фактором свертывания крови VIII+ фактором Виллебранда**. В зависимости от возраста, особенностей фармакокинетики и/или индивидуальной эффективности, у детей могут применяться более высокие разовые дозы препаратов, а также более короткие промежутки между введениями.

3.2.2. Купирование кровотечений

Рекомендуется всем пациентам с тяжёлым фенотипом БВ при кровотечениях проводить терапию препаратами фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** в монотерапии, либо в сочетании с #транексамовой кислотой**, внутрь, в дозе 15-25 мг/кг, каждые 8-12 часов (противопоказан детям до 3-х лет), либо #транексамовой кислотой**, внутривенно, в дозе 0,5 – 1 г, каждые 8-12 часов (противопоказан детям до 1 года) [30,41,53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *использование неспецифических гемостатических средств без заместительной терапии у пациентов с тяжёлым фенотипом БВ часто недостаточно эффективно*[20].

Рекомендуется при терапии всем пациентам с БВ рассчитывать дозы препарата фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** и продолжительность лечения исходя из вида кровотечения, базовой активности дефицитных факторов и цели лечения. (приложение А3.3) [9,14,25,27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Длительность проведения лечения определяется локализацией, выраженностью кровотечения. а также риском повторного кровотечения и может составлять 14 и более дней. В некоторых случаях купирования кровотечений (например, труднокупируемые кровотечения, кровотечения в жизненно важные органы), после инициальной нагрузочной дозы может применяться продленная инфузия препарата фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** [50].*

В зависимости от возраста, особенностей фармакокинетики и/или индивидуальной эффективности, у детей могут применяться более высокие разовые дозы концентратов, а также более короткие промежутки между введениями.

Рекомендуется пациентам с нетяжелым фенотипом БВ с кровотечениями из слизистых оболочек из хорошо контролируемых зон (носовые, десневые, маточные) применение #транексамовой кислотой**, внутрь, в дозе 15-25 мг/кг, каждые 8-12 часов (противопоказан детям до 3-х лет), либо #транексамовой кислотой**, внутривенно, в дозе 0,5 – 1 г, каждые 8-12 часов (противопоказан детям до 1 года) [41, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется всем пациентам с нетяжёлым фенотипом БВ проводить терапию препаратом фактором свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** при кровотечениях из плохо контролируемых зон, либо при неэффективности терапии #транексамовой кислотой** [30, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии.

В каждом случае, необходимо установление точной локализации кровотечения. С этой целью может быть необходимо привлечение специалистов и проведение процедур указанных в разделах 2.4 и 2.5.

3.3 Хирургические вмешательства

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

Рекомендуется пациентам перед хирургическими вмешательствами и инвазивными процедурами прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный, повторный (при необходимости) с целью определения тактики терапии для предотвращения кровотечений [6,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Врач-гематолог должен решить вопрос о необходимости и объёме заместительной и другой гемостатической терапии. В экстренной ситуации возможно проведение хирургического лечения без предварительного приема (осмотр, консультация) врача-гематолога. При проведении инвазивных манипуляций (процедур) необходимо индивидуально решать вопрос о заместительной терапии, применении антифибринолитических средств, учитывая тяжесть БВ и характер манипуляции (процедуры (Приложение А3.4).*

Рекомендуется пациентам с БВ при проведении хирургических вмешательств (инвазивных процедур) проведение терапии препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**. Нагрузочная доза составляет 40–60 МЕ/кг. Поддерживающие дозы составляют 15–30 МЕ/кг каждые 12–24 часа. Длительность и режим введения препарата зависят от объема хирургического вмешательства (Приложение А3.5) [41,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии *В зависимости от возраста, особенностей фармакокинетики и/или индивидуальной эффективности, у детей могут применяться более высокие разовые дозы концентратов, а также более короткие промежутки между введениями. В некоторых случаях при проведении периоперативной профилактики после инициальной нагрузочной дозы может применяться продленная инфузия фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**[50].*

Рекомендуется пациентам с БВ при проведении оперативных вмешательств, особенно на паренхиматозных органах, при удалении зуба, лечении ран применение рекомендуется

терапия #транексамовой кислотой**, внутривенно в дозе 0,5 – 1 г (противопоказана детям до 1 года) [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: #транексамовую кислоту** запрещено использовать при почечных кровотечениях.

3.4 Профилактика тромбоза

Не рекомендуется проводить рутинную профилактику тромбозов пациентам с БВ во время хирургического вмешательства [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Решение о применении антитромботической профилактики должно быть принято индивидуально с учетом особенностей хирургического вмешательства, выраженности геморрагических проявлений на момент операции, объема заместительной терапии, а также наличия у пациента факторов риска тромботических осложнений. Она может быть назначена в связи с повышенным риском тромбоза больным, получающим высокие дозы препарата фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**, с учетом коморбидности.

3.5 Иное лечение

Рекомендуется пациенткам с БВ прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога для назначения гормональных контрацептивов системного действия (гестагенов (G03AC) и синтетических эстрогенов (G03CB)) для купирования меноррагий [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo, и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применение гормональных контрацептивов системного действия гестагенов (G03AC) и синтетических эстрогенов (G03CB)), колец вагинальных или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. Гормональные контрацептивы системного действия 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. Гормональные контрацептивы системного действия (гестагены (G03AC) и синтетические эстрогены (G03CB)) можно назначать длительно для уменьшения продолжительности и обильности менструальных выделений.

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

Место для ввода текста. **Рекомендовано** пациентам с БВ в сочетании с ангиодисплазией (выявляется у 1,1–6,5% больных с кровотечениями из ЖКТ) проведение локальных гемостатических процедур, таких как электрокоагуляция, эндоскопическая остановка кровотечения с помощью лазерной фотокоагуляции, ангиография с селективной и суперселективной эмболизацией [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения без язвенного анамнеза могут быть обусловлены синдромом *Heyde*, при котором имеется сочетанная патология: аортальный стеноз, ангиодисплазия и желудочно-кишечные кровотечения. Причиной кровоточивости является оседание крупных мультимеров *vWF* на поврежденных аортальных клапанах в зоне измененного кровотока и постоянной повышенной нагрузки.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Рекомендуется пациентам с БВ проведение комплекса реабилитационных мероприятий [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при БВ 3 типа возможно поражение опорно-двигательного аппарата, существенно лимитирующего социальную адаптированность пациентов. Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата необходима реабилитация. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами.

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

Возможно применение методов лечебной физкультуры и физической реабилитации: лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов, механотерапия при заболеваниях и травмах суставов. Кроме того, могут применяться методы аппаратной физиотерапии, включая: электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях суставов, электрофорез импульсными токами, ультрафонофорез, общая магнитотерапия, воздействие ультразвуком.

Рекомендуется пациентам с БВ проведение школ психологической адаптации для пациентов с БВ [4,6,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Школы психологической адаптации для пациентов с БВ - важный и подтвержденный подход в комплексном лечении, направленный на адаптацию пациента к хроническому заболеванию.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется пациентам с БВ диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога [6,9,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: целесообразно проведение диспансерного наблюдения пациентов с частотой 1 раз в год для мониторинга эффективности проводимой терапии, оценки наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии и лабораторного мониторинга (при необходимости).

Место для ввода текста.6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) плановое оперативное лечение.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) жизнеугрожающее кровотечение;
- 2) проведение экстренного оперативного вмешательства.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) полная остановка кровотечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Стоматологическая помощь.

- **Рекомендуется** пациентам с БВ проводить плановые стоматологические осмотры 1 раз в год [2,4,25,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии препаратом фактором свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**. Однако необходимо иметь в наличии другие гемостатические препараты (#транексамовую кислоту**). Для пациентов с БВ важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку.*

- **Рекомендуется** проводить местную анестезию у пациентов с тяжелой формой БВ (тип 3) только после введения препарата фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**. При легком клиническом течении заболевания введение концентратов факторов свертывания крови не является обязательным, перед проведением анестезии у этой группы пациентов рекомендуется терапия #транексамовой кислотой**, внутривенно, в дозе 0,5 – 1 г (противопоказана детям до 1 года) [1,2,14,30,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Удаление зуба или другие стоматологические хирургические процедуры должны выполняться после консультации врача-гематолога. При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, удаление многокорневых зубов) может понадобиться госпитализация пациента в стационар.*

7.2 Ведение пациенток с БВ во время беременности и родов

- **Рекомендуется** всем беременным женщинам с установленным диагнозом БВ проведение терапии препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** при родоразрешении. При естественном родоразрешении в дозе 10-40 МЕ/кг с началом регулярной родовой деятельности, далее – в дозе 15-20 МЕ/кг после отделения последа, через 8-12 часов после родов – 20-25 МЕ/кг, затем в течение 3-х дней в дозе 10-30 МЕ/кг. При оперативном родоразрешении первое

введение препарата за 60 минут до начала операции в дозе 20-40 МЕ/кг, далее – при ушивании раны в дозе 10-15 МЕ/кг, через 6-8 часов после окончания операции – 20-25 МЕ/кг, далее – 15-30 МЕ/кг при наличии геморрагического синдрома. В случае повышенной кровоточивости рекомендуется дополнительное назначение #транексамовой кислоты, внутрь в дозе 1,5 – 3 г/сутки [14,33,34,41,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: способ родоразрешения определяется по акушерским показаниям. Для определения тактики проведения терапии в родах при БВ целесообразно исследование активированного частичного тромбопластинового времени, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, исследование уровня антигена фактора Виллебранда, определение активности фактора VIII. Необходимо наблюдение за пациентками с БВ в стационаре в течение 7 дней после родоразрешения.

7.3 БВ у новорожденных

- **Рекомендовано** после родоразрешения у пациенток с БВ 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 [6,14,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: 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.

7.4 Вакцинация

Рекомендовано пациентам с БВ проведение вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при вакцинации предпочтение отдается подкожному введению вакцины по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [35].

7.5 Нежелательная медикаментозная терапия

Не рекомендовано пациентам с БВ применение антитромботических средств вне абсолютных показаний [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

7.6 Обучение пациентов и членов их семей

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

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный) для верификации диагноза и определения тактики терапии	Да/нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови и исследование уровня тромбоцитов в крови автоматизированным методом при диагностике	Да/нет
3.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): анализ активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, исследование уровня фибриногена в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда, исследование уровня антигена фактора Виллебранда, определение активности фактора VIII в сыворотке крови при диагностике	Да/нет
4.	Выполнены инструментальные исследования для уточнения источника кровотечения и определения выраженности клинических проявлений	Да/нет
5.	Выполнено назначение терапии препаратами: фактор свертывания VIII + фактор Виллебранда**, фактор свертывания крови VIII, криопреципитатом, #транексамовой кислотой** при наличии показаний	Да/нет
6.	Выполнено назначение профилактической терапии препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда** при наличии показаний	Да/нет

Список литературы

1. Руководство по гематологии: в 3 т. / ed. Воробьев А.И. М.: “Ньюдиамед,” 2005.
2. Brown D.L. Congenital bleeding disorders // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2005. Vol. 35, № 2. P. 38–62.
3. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological Investigation of the Prevalence of von Willebrand’s Disease // Blood. Content Repository Only!, 1987. Vol. 69, № 2. P. 454–459.
4. Federici A.B. et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease // Blood. Blood, 2014. Vol. 123, № 26. P. 4037–4044.
5. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy // Blood. The American Society of Hematology, 2013. Vol. 122, № 23. P. 3735.
6. De Wee E.M., Leebeek F.W.G., Eikenboom J.C.J. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands // Semin Thromb Hemost. Semin Thromb Hemost, 2011. Vol. 37, № 5. P. 480–487.
7. Drewke E. et al. A Variant of von Willebrand Disease (Type 2N) Resembling Phenotypically Mild or Moderately Severe Hemophilia // Transfusion Medicine and Hemotherapy. Karger Publishers, 1995. Vol. 22, № Suppl. 1. P. 48–50.
8. 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. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH // Thromb Haemost. 1996. Vol. 76, № 2. P. 270–274.
9. Lassila R. et al. Nordic Haemophilia Council’s practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease // Semin Thromb Hemost. Semin Thromb Hemost, 2011. Vol. 37, № 5. P. 495–502.
10. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: a few answers, still many questions // Br J Haematol. 2013 Apr; 161(2): 177-82.
11. Desch K.C. et al. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association // Proc Natl Acad Sci U S A. 2013. Vol. 110, № 2. P. 588–593.
12. Mittal N., Naridze R., et al. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children // Haemophilia. 2015; 21: 806–11.
13. Schneppenheim R. 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. Vol. 76, № 4. P. 598–602.

14. Laffan M.A. 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*. *Br J Haematol*, 2014. Vol. 167, № 4. P. 453–465.
15. Budde U., Pieconka A., Will K. et al. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification // *Semin Thromb Hemost*. 2006 Jul; 32(5): 514-21.
16. Quiroga T. et al. Quantitative impact of using different criteria for the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease // *J Thromb Haemost*. *J Thromb Haemost*, 2014. Vol. 12, № 8. P. 1238–1243.
17. Regling K., Kakulavarapu S., Thomas R. et al. Utility of thromboelastography for the diagnosis of von Willebrand disease // *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul; 66(7): e27714.
18. Rodeghiero F. et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders // *J Thromb Haemost*. *J Thromb Haemost*, 2010. Vol. 8, № 9. P. 2063–2065.
19. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 2001. 292 p.
20. James P., Connell N., Ameer B. et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease // *Blood Adv*. 2021; 5 (1): 280-300.
21. Hoepner G., Althaus K., Müller J. et al. The Diagnostic Assessment of Inherited Platelet Function Defects - Part 1: An Overview of the Diagnostic Approach and Laboratory Methods // *Hamostaseologie*. 2025 Jan 27. doi: 10.1055/a-2436-5318. Epub ahead of print. PMID: 39870109.
22. Favaloro E.J. et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world // *Thromb Res*. *Thromb Res*, 2014. Vol. 134, № 2. P. 393–403.
23. Van Loon J. et al. Genome-wide association studies identify genetic loci for low von Willebrand factor levels // *European Journal of Human Genetics* 2016 24:7. Nature Publishing Group, 2015. Vol. 24, № 7. P. 1035–1040.
24. Sadler J.E. et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor // *J Thromb Haemost*. *J Thromb Haemost*, 2006. Vol. 4, № 10. P. 2103–2114.
25. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):683-94.
26. Mannucci P.M. et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study // *Blood*. *Blood*, 2002. Vol. 99, № 2. P. 450–456.

27. Thompson A.R. et al. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P) // *Haemophilia*. Haemophilia, 2004. Vol. 10, № 1. P. 42–51.
28. Scharrer I. Women with von Willebrand disease // *Hamostaseologie*. Hamostaseologie, 2004. Vol. 24, № 1. P. 44–49.
29. Шабалов Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных // *Педиатрия*. 2000. Vol. 3. P. 84–91.
30. Tuohy E., Litt E., Alikhan R. Treatment of patients with von Willebrand disease // *J Blood Med*. 2011; 2: 49-5.
31. Abshire T.C. Prophylaxis and von Willebrand's disease (vWD) // *Thromb Res*. Thromb Res, 2006. Vol. 118 Suppl 1, № SUPPL. 1.
32. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Antithrombotic prophylaxis in patients with von Willebrand disease undergoing major surgery: when is it necessary? // *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28(2): 215-9.
33. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol* // 2019 Aug; 103 (2): 73-79.
34. Giangrande P.L.F. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders // *Treatment of Hemophilia*. 2003. Vol. 29. P. 1–9.
35. Watson H., Wilde J., Dolan G. et al. Update to UKHCDO guidance on vaccination against hepatitis A and B viruses in patients with inherited coagulation factor deficiencies and von Willebrand disease // *Haemophilia*. 2013 May; 19 (3): e191-2.
36. Franchini M., Coppola A. Atherothrombosis in von Willebrand disease: an analysis of the literature and implications for clinical management // *Semin Thromb Hemost*. 2012 Mar;38(2):185-99.
37. Briggs C, Machin S.J. Automated Platelet Analysis.//*Laboratory Hematology Practice*./ed by Kottke-Marchant K, Davis B.H. : Blackwell Publishing Ltd, 2012. 768 p.
38. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь.: «Триада», 2019. 400 с.
39. Игнатьев С.В., Лянгузов А.В. Этиопатогенез, клиническая картина и диагностика болезни Виллебранда.//Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика: национальное руководство./ред. Рукавицын О.А., Игнатьев С.В.: Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2024. 944 с.
40. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37 Suppl 1(Suppl 1):11-7. doi: 10.1111/ijlh.12345.
41. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264

42. Neff AT. Current controversies in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Ther Adv Hematol*. 2015 Aug;6(4):209-16. doi: 10.1177/2040620715587879.
43. Saccullo G, Makris M. Prophylaxis in von Willebrand Disease: Coming of Age? *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jul;42(5):498-506. doi: 10.1055/s-0036-1581106. Epub 2016 Jun 2.
44. Takahashi H, Tatewaki W, Nagayama R et al. Heat-treated factor VIII/von Willebrand factor concentrate in platelet-type von Willebrand's disease. *Haemostasis*. 1987;17(6):353-60. doi: 10.1159/000215770.
45. Hambleton J. Advances in the treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol*. 2001 Oct;38(4 Suppl 9):7-10. doi: 10.1016/s0037-1963(01)90131-3.
46. Arghir OC, Ionescu FC, Apostol A. Severe transfuse related acute lung injury (TRALI) syndrome in a 14 years old girl with a history of type I von Willebrand disease. *Pneumologia*. 2012 Jul-Sep;61(3):175-7.
47. Blokzijl, J., Pisters, M.F., Veenhof, C., Schutgens, R.E.G. and Timmer, M.A. (2025), The Use of Primary Care Physiotherapy for Persons With Bleeding Disorders in the Netherlands—A Retrospective Study of Health Records. *Haemophilia*, 31: 526-534. <https://doi.org/10.1111/hae.70034>
48. Protocols for the Treatment of Hemophilia and Von Willebrand Disease. Third Edition. World Federation of Hemophilia, 2008
49. Saxon Ridley, B. Taylor, K. Gunning, Medical management of bleeding in critically ill patients, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 7, Issue 4, August 2007, Pages 116–121, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkm023>
50. Windyga J, Guillet B, Rugeri L, et al. Continuous Infusion of Factor VIII and von Willebrand Factor in Surgery: Trials with pdFVIII LFB or pdVWF LFB in Patients with Bleeding Disorders. *Thromb Haemost*. 2022;122(8):1304-1313. doi:10.1055/a-1865-6978
51. Беременность и заболевания системы крови : Практическое руководство / Е. Н. Паровичникова, В. В. Троицкая, Е. Ю. Чельшева [и др.]. – Москва: ООО "Издательский дом Практика", 2024. – 320 с
52. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови : В двух томах / А. В. Абрамова, О. А. Алешина, С. М. Бондаренко [и др.]. – 2-е издание. – Москва : ООО "Издательский дом Практика", 2024. – 928 с. – ISBN 978-5-89816-204-7.
53. Tuohy E, Litt E, Alikhan R. Treatment of patients with von Willebrand disease. *J Blood Med*. 2011;2:49-57. doi: 10.2147/JBM.S9890. Epub 2011 Apr 20. Erratum in: *J Blood Med*. 2013 May 20;4:57-8
54. Blokzijl J, Pisters MF, Veenhof C, Schutgens REG, Timmer MA. The Use of Primary Care Physiotherapy for Persons With Bleeding Disorders in the Netherlands-A Retrospective Study of Health Records. *Haemophilia*. 2025 May;31(3):526-534

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Москва.
2. **Свирин Павел Вячеславович**, врач-гематолог, Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва.
3. **Мамаев Андрей Николаевич**, д.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Барнаул.
4. **Жарков Павел Александрович**, д.м.н., Национальное общество детских гематологов и онкологов, г. Москва.
5. **Пономарев Родион Викторович**, к.м.н., Национальное гематологическое общество, г. Москва.

Экспертный совет:

Румянцев Александр Григорьевич, акад. РАН, д.м.н., Национальное общество детских гематологов и онкологов.

Паровичникова Елена Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., Национальное гематологическое общество

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда

Исследование	Тип болезни Виллебранда					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Количество тромбоцитов	N	N	↓ / N	N	N	N
AЧТВ	↑ / 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	Пропорциональное снижение всех фракций (редко N)	Снижение (отсутствие) тяжёлых или средних мультимеров	Снижение (отсутствие) тяжёлых или средних мультимеров	N (± аномальные полосы)	N	Отсутствуют

Приложение А3.2. Заместительная профилактическая терапия при БВ

Показание	Доза фактора свертывания крови VIII+ фактора Виллебранда** МЕ/кг	Режим	Решение вопроса о начале профилактики
Гемартрозы	20–50	2–3 раза в неделю	после первого кровотечения
Желудочно-кишечные кровотечения ведущие к анемизации	20–40	2–3 раза в неделю	после 2-х кровотечений
Носовые/из слизистой ротовой полости, ведущие к анемизации	20–40	2–3 раза в неделю	после 3–4 кровотечений в год
Меноррагии, приводящие к анемизации	20–50	ежедневно в течение 3–4 дней во время менструации	Девушки и женщины детородного возраста

Приложение А3.3. Гемостатическая терапия по требованию при различных видах кровотечения

Показания	Доза фактора свертывания крови VIII+ фактора Виллебранда** МЕ/кг	Режим введения	Цель
Легкие кровотечения из слизистых (носовые, десневые)	20-40	обычно однократно	Остановка кровотечения
Спонтанные или посттравматические умеренные кровотечения	20–40	1–2 раза в сут с интервалом в 12–24 ч	Остановка кровотечения
Жизнеугрожающие кровотечения	30–60	2 раза в сут с интервалом в 12 часов не менее 5 дней	Остановка кровотечения
Удаление зуба	20–40	обычно однократно	Остановка кровотечения
Меноррагия дольше 7 суток или приводящая к анемизации	20–50	каждые 24 ч в течение 2–4 дней, в зависимости от длительности кровотечения	Снижение интенсивности выделений с последующей остановкой menses в соответствии с нормальным циклом

Приложение А3.4. Классификация инвазивных процедур и оперативных вмешательств в зависимости от ассоциированного риска кровотечений.

Оперативные вмешательства с низким риском кровотечения	Оперативные вмешательства с высоким риском кровотечения
Стоматологические вмешательства	
Малые стоматологические вмешательства (профессиональная гигиеническая чистка, удаление зубного камня, лечение кариеса и т.д.). Анестезия.	Удаление зубов. Удаление зуба с 2 и более корнями. Хирургическое лечение пародонтоза. Вскрытие абсцессов десны. Имплантация.
Общая хирургия	
Малые дерматологические вмешательства (удаление папиллом, биопсия кожи). Диагностические эндоскопические вмешательства без биопсии (гастроскопия, колоноскопия и т.д.). Удаление систем центрального венозного доступа.	Вскрытие и санация абсцессов мягких тканей, карбункулов, фурункулов и т.д. Диагностические эндоскопические процедуры с биопсией. Биопсия паренхиматозных органов (печени/почек). Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря. Сложная эндоскопия и эндоскопическое удаление новообразований слизистых ЖКТ (полипэктомия, сфинктерэктомия). Люмбальная пункция. Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза. Нейрохирургические вмешательства. Урологические вмешательства, в том числе дистанционная литотрипсия. Циркумцизляции (изоляция легочных вен и др.). Катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом. Абляция при суправентрикулярной тахикардии. Имплантация внутрисердечных устройств. Катетеризация сердца через лучевую артерию.

	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства.
Ортопедические и травматологические вмешательства	
Артроскопические манипуляции. Синовиэктомия химическая. Пункция сустава. Вправление вывихов.	Синовиэктомия артроскопическая. Вправление перелома. Эндопротезирование суставов. Открытый остеосинтез. Удаление псевдоопухоли. Пластика связочного аппарата. Костно-пластические операции на опорно-двигательном аппарате. Артролиз крупных суставов. Ампутация конечности.

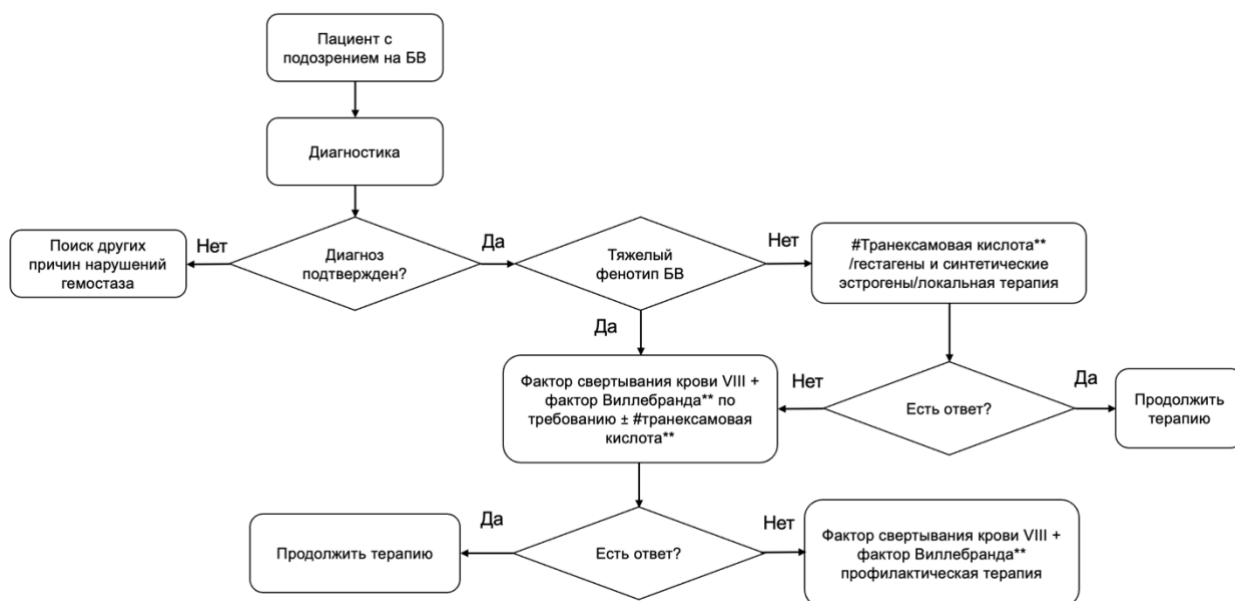
Показания	Доза фактора свертывания крови VIII+ фактора Виллебранда** МЕ/кг	Режим введения	Цель
Легкие кровотечения из слизистых (носовые, десневые)	20-40	обычно однократно	Остановка кровотечения
Спонтанные или посттравматические умеренные кровотечения	20-40	1-2 раза в сут с интервалом в 12-24 ч	Остановка кровотечения
Жизнеугрожающие кровотечения	30-60	2 раза в сут с интервалом в 12 часов не менее 5 дней	Остановка кровотечения
Удаление зуба	20-40	обычно однократно	Остановка кровотечения
Меноррагия дольше 7 суток или приводящая к анемизации	20-50	каждые 24 ч в течение 2-4 дней, в зависимости от длительности кровотечения	Снижение интенсивности выделений с последующей остановкой

			menses в соответствии с нормальным циклом
--	--	--	---

Приложение А3.5. Заместительная периперационная терапия препаратом фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда.**

Оперативное вмешательство	Разовая доза фактора свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**, МЕ/кг	Цель
Большое хирургическое вмешательство	Нагрузочная доза: однократно за 1 час до вмешательства 50–60, поддерживающая доза: 25–30 x 2 раза в сутки	Перед вмешательством и 36 часов после FVIII:C и vWF:RCo > 80 % На фоне поддерживающей терапии: FVIII:C ≥ 50 % в течение 7-10 дней
Малое хирургическое вмешательство	Нагрузочная доза: однократно перед началом вмешательства 30–50, поддерживающая доза: 15–25 x 2 раза в сутки	Перед вмешательством FVIII:C и vWF:RCo > 50 % На фоне поддерживающей терапии: поддержание субнормальных значений FVIII:C в течение 7 дней

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

У больных 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 больных БВ?

В настоящее время лечение БВ весьма эффективно. Недостающие факторы свертывания крови VIII и фактор Виллебранда вводится 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 больные могут вести здоровый образ жизни.

Без лечения больным 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, больных 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 больным БВ и возможно обеспечение препаратами, содержащими недостающие при данном заболевании факторы свертывания крови, для больных 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 больного 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 больных тяжелой формой БВ.

Проверяйте наличие ингибиторов перед операцией, включая стоматологическую.

Плюсы домашнего лечения

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

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

Больной БВ и члены его семьи разделяют ответственность за здоровье больного с медицинскими работниками. Поговорите с гематологом прежде, чем начнете домашнее лечение. Гематолог разъяснит правила домашнего лечения, научит правильно определять дозы фактора свертывания крови VIII + фактора Виллебранда** для адекватной терапии кровотечения, медсестра поможет овладеть методом доступа к вене и объяснит технику переливания. Желательно, чтобы в семье больного 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 врачом-гематологом или врачом-ортопедом-травматологом.
4. Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями врача-гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением врача-гематолога стационарно или амбулаторно.
5. Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту** и др. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС, M01A), за исключением случаев, когда польза превышает риски от их применения.
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 Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки кровоточивости (на основе шкалы оценки кровоточивости ISTH/SSC)

Название на русском языке: шкала оценки кровоточивости

Оригинальное название: ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool

Источник: Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):2063–5

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка кровоточивости

Содержание, ключ:

Ключ (интерпретация):

№ п/п	Симптом	0	1	2	3	4
1	Носовое кровотечение	нет/ редко	• ≥ 5 раз/год и/или • хотя бы 1 из эпизодов дольше 10 минут	• обращение к врачу или • вызов бригады скорой помощи	• тампонирование • прижигание • прием #транексамовой кислоты**	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
2	Кожный геморрагический синдром	нет/ редко	• одновременное наличие ≥ 5 экхимозов размером более 1 см	• спонтанные, не требующие лечения • обращение к врачу	• спонтанные экхимозы, длительностью более 14 дней или	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов

			• всегда связаны с травмой		• прием #транексамовой кислоты**	факторов свертывания крови
3	Кровотечение при порезах, легких травмах	нет/редко	• ≥ 5 в год или • длительность ю более 15 минут или • отсрочено возникают через 7-10 дней после травмы	обращение к врачу	хирургический гемостаз	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
4	Мышечные гематомы	нет	посттравматические, не требующие лечения	• спонтанные, не требующие лечения • обращение к врачу	• хирургическое лечение или • прием #транексамовой кислоты**	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
5	Кровотечение из слизистых полости рта	нет	бывает	обращение к врачу	• хирургический гемостаз или • #транексамова я кислота**	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
6	Желудочно-кишечное кровотечение	нет		обращение к врачу	• хирургический гемостаз или	• трансфузия компонентов крови

					• #транексамова я кислота**	• инфузия концентратов факторов свертывания крови
7	Гематурия	нет	не ≥ 2 эпизодов, обследование не проводилось	обращение к врачу	хирургический гемостаз	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
8	Удаление зуба	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	наложение швов, тампонада	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови
9	Операция	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	• хирургический гемостаз и/или • #транексамова я кислота**	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови

10	Меноррагии	нет/ редко	• консультация врача или • смена прокладки чаще, чем каждые 2 часа или • выделения более 7-10 дней	• пропуск работы/школы >2 раз/год или • назначение ЗГТ или • #транексамовой кислоты ** - или • терапия препаратами железа	требуется назначение комбинированной терапии: ЗГТ с #транексамовой кислотой**	• экстренная госпитализация • трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • необходимость в гистероскопии, абляции эндометрия или удалении матки
11	Послеродовое кровотечение	нет/ не было родов	• требуется назначение окситоцина** - или • лохии более 6 недель	необходимость в неоднократных диагностических осмотрах	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови • 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	• консультация врача, • инфузия концентратов факторов	• хирургическое лечение или • трансфузия компонентов крови

					свертывания крови	
13	Кровоизлияния ЦНС	нет				есть
14	Другие кровотечения (какие?) _____ _____ _____	нет/редко	есть	консультация врача	хирургический гемостаз, #транексамовая кислота**	• трансфузия компонентов крови • инфузия концентратов факторов свертывания крови

Приложение Г2. Опросник кровоточивости для детей младше 18 лет (на основе Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) – педиатрический опросник кровоточивости)

Название на русском языке: опросник кровоточивости для детей младше 18 лет

Оригинальное название: The Pediatric Bleeding Questionnaire

Источник: Mittal N, Naridze R, et al. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. Haemophilia. 2015; 21: 806–11

Тип (подчеркнуть): вопросник

Назначение: оценка кровоточивости у детей младше 18 лет

Содержание, ключ:

Симптомы	Баллы					
	-1	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	-	Нет/редкие (<5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжительностью более 10 минут	Только консультация	Тампонада носовых ходов или коагуляция сосудов зоны Киссель-	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов

					баха или антифибрино- литические средства	факторов свертывания крови
Кожный геморраги- ческий синдром	-	Нет/триви- альные (диаметр экхимозов ≤ 1 см)	Диаметр экхимозов >1см без явной травмы	Только консультация	-	-
Кровоте- чения из незначи- тельных ран	-	Нет/триви- альные (<5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжи- тельностью более 10 минут	Только консультация или наложение пластырного шва	Хирургически й гемостаз или антифибрин- олитические средства	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов факторов свертывания крови
Кровоте- чения со слизистой ротовой полости	-	Нет	Было хотя 1 раз	Только консультация	Хирургичес- кий гемостаз или антифибрино- литические средства	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов факторов свертывания крови
Кровотече- ния из желудочно - кишечного тракта	-	Нет	Ассоцииро- вано с анато- мической причиной	Только консультация или без идентифици- рованной причины	Хирургичес- кий гемостаз или антифиб- ринолитически е средстваили трансфузии компонентов крови или использование	-

					концентратов ФСК	
Кровотече ния при удалении зубов	Не было при 2 и более удале- ниях	Нет/не было в 1 случае	Было, без консультации	Только консультация	Тампонада или ушивание лунки	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов факторов свертывания крови
Кровотече ния при хирурги- ческих операциях	Не было при 2 и более опера- циях	Нет/не было при 1 операции	Было, за консульта- цией не обращались	Только консультация	Хирургичес- кий гемостаз, антифибрино- литические средства	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов факторов свертывания крови
Менорра- гии	-	Нет	Есть жалобы или только консультация	Антифибри- нолитические средства или Гормональны е контрацептив ы системного действия (синтетически е прогестагены (G03AC) и эстрагены (G03CB))	Кюретаж ли прием препарата железа	Трансфузии компонентов крови /использование концентратов факторов свертывания крови или гистерэктомия
Послеро- довые	Не было при 2 и	Не было родов/не	Было, за консульта-	Кюретаж или препараты	Трансфузии компонентов	-

кровотече- ния	более родах	было кровотече- ния в 1 родах	цией не обращались	железа или антифибрино- литические средства	крови /использовани е концентратов ФСК	
Межмышечные гематомы	-	Не было	Посттравма- тические, за консульта- цией не обращались	Спонтанные, за консульта- цией не обращались	Спонтанные или посттравма- тические, требующие использования концентратов ФСК	Спонтанные или посттравматичес- кие, требующие хирургического вмешательства или гемотрансфузий
Гемартро- зы	-	Никогда	Посттравма- тические, не требующие специальной терапии	Спонтанные, не требующие специальной терапии	Спонтанные или посттравма- тические, требующие использования концентратов ФСК	Спонтанные или посттравма- тические, требующие хирургического вмешательства или гемотрансфузий
Кровоте- чения в ЦНС	-	Никогда	-	-	Субдуральные, любая терапия	Интрацеребраль- ные, любая терапия
Другие кровотече- ния: (указать какие)	-	Нет	Были	Только консультация	Хирургичес- кий гемостаз, антифибрино- литические средства	Трансфузии компонентов крови или использование концентратов факторов свертывания крови