

Болезнь Виллебранда: внедрение научно-практических рекомендаций в практику

(по материалам Рабочего совещания,
Москва, 18 октября 2015 г.)

18 октября 2015 г. в Москве под эгидой Региональной общественной организации «Научно-клиническое общество специалистов по гемофилии» и при поддержке компании «CSL Behring» (Германия) прошло Рабочее совещание «Болезнь Виллебранда: внедрение научно-практических рекомендаций в практику». В мероприятии приняли участие 80 врачей-гематологов и специалистов по клинической лабораторной диагностике из различных регионов РФ, а также ведущие российские эксперты в области диагностики и лечения болезни Виллебранда (БВ).

С приветственным вступительным словом и докладом на тему «Болезнь Виллебранда: современное состояние проблемы в РФ» выступил заведующий научно-аналитическим отделом Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) проф. В.М.Чернов. Прежде всего, В.М.Чернов напомнил, что по инициативе акад. РАН А.Г.Румянцева 2012 год впервые в нашей стране был объявлен «Годом болезни Виллебранда в России» [1]. В течение 2012 г. был проведен ряд значимых мероприятий: совещание совета экспертов «Актуализация аспектов лечения болезни Виллебранда в России» (Москва, 27 января 2012 г.) [2], презентация российской аудитории препарата Гемате П и приуроченная к этому событию научно-практическая конференция с международным участием «Современные возможности лечения болезни Виллебранда» (Москва, 13 апреля 2012 г.) [3], презентация монографии «Гемате П» на III Межрегиональном совещании Национального общества детских

гематологов и онкологов – НОДГО (Москва, 1–3 июня 2012 г.), симпозиум «Болезнь Виллебранда» в рамках I Евразийской конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам, III Всероссийской конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни» (21–23 июня 2012 г.), 6 докладов на VI Всероссийской научно-практической конференции по гемофилии (10–12 ноября 2012 г.), посвященных вопросам диагностики и лечения БВ, включая использование различных факторов свертывания крови и хирургические аспекты, доклад на Конгрессе гематологов России (Москва, 2–4 июля 2012 г.), доклад на IV Межрегиональном совещании НОДГО (7–9 июня 2013 г.), 2 доклада на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 24–25 октября 2012 г.), посвященных вопросам диагностики БВ и проблемам женского здоровья у пациенток с БВ.

В рамках «Года болезни Виллебранда в России» в журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» была опубликована лекция проф. Л.П.Папаян, в которой подробно рассмотрены структура и функция фактора Виллебранда (vWF), классификация, клиническая картина и основные принципы диагностики БВ [4].

В рамках «Года болезни Виллебранда в России» было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование «Состояние специализированной помощи детям и взрослым с болезнью Виллебранда в РФ». Результаты этого исследования были опубликованы в журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» [5]. Инструментом исследования явилась специально разработанная анкета. В задачи исследования входило: определить распространенность БВ в различных федеральных округах (ФО) РФ; оценить возможности лабораторной диагностики БВ; охарактеризовать основные клинические проявления БВ; определить соотношение больных с разными типами БВ в РФ и сравнить его с данными литературы; оценить возможности терапии БВ в регионах РФ; предложить меры совершенствования специализированной помощи больным БВ. В исследовании приняли участие главные специалисты и гематологи из всех 8 ФО РФ; 49 (59%) из 83 территориально-административных образований.

В ходе исследования впервые была собрана информация о 3746 больных БВ в РФ. Число больных, состоящих на учете



в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) различных ФО, колебалось от 7 до 2434. Показатель распространенности БВ колебался от 0,11 до 17,9 на 100 тыс. населения (детского и взрослого суммарно) и в среднем по РФ составил $2,92 \pm 2,15$ на 100 тыс. населения. Распространенность БВ в популяции оказалась крайне низкой (менее 1%) и составила от 0,0001 до 0,018% [5].

Исследование также показало возможности лабораторной диагностики БВ в РФ. Оказалось, что в клинических лабораториях ЛПУ РФ выполняют необходимый набор скрининговых тестов, позволяющий заподозрить наличие у больного наследственной коагулопатии. В 30–50% регионов РФ имеются коагулогические лаборатории, в которых могут быть выполнены обязательные тесты для постановки диагноза БВ. Диагностика подтипов БВ возможна только в нескольких регионах РФ. Определение структуры мультимеров vWF не проводят даже в научно-исследовательских центрах.

Оценка клинических проявлений БВ показала, что у большинства больных БВ наблюдался кожный геморрагический синдром (I ранговое место); меноррагии и десневые кровотечения заняли II и III ранговые места соответственно [5]. Такая частота встречаемости различных геморрагических проявлений у больных БВ является особенностью данной выборки. По данным Итальянского национального регистра, основными геморрагическими проявлениями у больных БВ являлись кровотечения из слизистых оболочек (32–57% больных), кожный геморрагический синдром (гематомы; 13% больных), гемартрозы (6% больных) [6].

Анализ лечения был проведен у 547 больных БВ (45 анкет, 4 анкеты не содержали необходимую информацию). Сведения о применении десмопрессина (1-Дезамино-8-D-аргинин-вазопрессинацетат – DDAVP) содержались только в 43 анкетах; препарат в лечении БВ применяли только 4 (9,3%) врача. Среднее количество концентрата фактора свертывания крови VIII (FVIII) с содержанием vWF колебалось от 500 до 12 000 ME в месяц, 474 (86,7%) больных получали лечение по факту кровотечения, 73 (13,3%) больных – профилактическое лечение. Установлено, что в 5 (11,1%) из 45 регионов для лечения БВ применяли криопреципитат, в 10 (22,2%) регионах – свежезамороженную плазму. Только 20 (44,4%) из 45 специалистов использовали в лечении больных БВ препараты транексамовой кислоты (перорально или внутривенно) при носовых кровотечениях и меноррагиях [5].

Анкетирование показало, что улучшение специализированной помощи больным БВ главные специалисты видят [5]:

- в оснащении диагностических лабораторий необходимым оборудованием и качественными реактивами для выполнения коагулологических тестов (80,9% респондентов);
- в обеспечении отделений стационаров концентратами факторов свертывания крови, показанными для лечения БВ (36,2% респондентов);
- в дальнейшем совершенствовании стандарта оказания медицинской помощи пациентам с болезнью БВ (50% респондентов);
- в более широком использовании профилактического, в том числе домашнего, лечения БВ (анкетирование показало, что только в 17% регионов существует приказ органов

управления здравоохранения, регламентирующий такой вид лечения).

На наличие трудностей с получением пациентами санаторно-курортного лечения указал только 1 (2,1%) из 49 специалистов [5].

Затем В.М.Чернов предоставил слово следующим докладчикам.

С докладом на тему «Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда: внедрение в клиническую практику и расчет потребности в препаратах» выступила заведующая научно-консультативным отделом коагулопатий Гематологического научного центра Минздрава России (Москва) доктор мед. наук Н.И.Зозуля. В частности, она сказала, что БВ – наиболее распространенная коагулопатия, связанная с недостаточной функциональной активностью или количественным снижением/отсутствием vWF. БВ страдают 0,5–1% населения в мире, клинические проявления заболевания, требующие проведения лечения, выявляются у 1 человека из 10 000 в общей популяции.

Затем Н.И.Зозуля привела данные Минздрава России от 28.02.2015, согласно которым в РФ зарегистрировано 8284 больных коагулопатиями, из них гемофилией А – 5801 больной, гемофилией В – 992 больных, БВ – 1491 больной. Исходя из численности населения РФ 146 267 288 человек (по данным Росстата на январь 2015 г.), расчетное количество больных БВ должно составлять 14 626 человек.

Затем Н.И.Зозуля напомнила участникам конференции классификацию БВ [7]. Выделяют 3 основных типа БВ: тип 1 – частичный количественный дефицит vWF (70% больных); тип 2 – качественный дефект vWF, в этом типе выделяют несколько подтипов – 2A, 2B, 2M, 2N (25% больных); тип 3 – практически полное отсутствие vWF и частичный дефицит FVIII (5% больных).

Н.И.Зозуля отметила, что диагноз БВ ставится при наличии 2 из 3 следующих критериев [8]:

- наличие геморрагических эпизодов в анамнезе;
- наличие геморрагических эпизодов у членов семьи;
- отклонения от нормы результатов лабораторных анализов, при этом определяют: прокоагулянтную активность FVIII (FVIII:C) одностадийным методом; агрегацию тромбоцитов, индуцированную антибиотиком ристоцетином (ristocetin-induced platelet agglutination – RIPA); количество vWF (vWF:Ag) в плазме крови иммунологическим методом (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA); ристоцетин-кофакторную активность vWF (vWF:RCo); коллаген-связывающую активность vWF (vWF:CB).

Для БВ типа 1 характерно: снижение FVIII:C, снижение vWF:RCo, снижение или нормальное значение RIPA, незначительное удлинение или нормальное значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение vWF:Ag; для БВ типа 2 – vWF:RCo/vWF:Ag менее 0,7, для уточнения подтипа БВ требуется определение мультимерной структуры vWF и функциональной активности тромбоцитов; для БВ типа 3 – значительное снижение FVIII:C, снижение или отсутствие vWF:RCo, значительное снижение или отсутствие RIPA, значительное удлинение АЧТВ, значительное снижение vWF:Ag.

Значительная часть доклада Н.И.Зозули была посвящена лечению БВ, целью которого являются повышение аде-

живно-агрегационных свойств тромбоцитов и восстановление нормальной коагуляции. В частности, Н.И.Зозуля сказала, что лечение БВ подразделяют на специфическую терапию (DDAVP, заместительная терапия концентратами FVIII + vWF, антифибринолитические препараты) и неспецифическую терапию (дицинон, местные кровоостанавливающие средства – гемостатическая губка, капрофер, механический и гормональный гемостаз). DDAVP – синтетический аналог вазопрессина – показан при БВ типа 1 и ограниченно эффективен при типах 2А, 2М, 2N. DDAVP в дозе 0,3 мкг/кг вводят внутривенно капельно в 50 мл физиологического раствора в течение 30 мин, повторная инъекция возможна не ранее чем через 12 ч, всего 3–4 инъекции. Перед назначением DDAVP проводят тестовую инфузию для определения его эффективности (критерий эффективности – увеличение FVIII:C более чем на 50% через 30 мин после введения препарата). DDAVP также можно вводить интраназально в дозе 300 мкг (по 150 мкг в каждую ноздрю). DDAVP противопоказан детям до 4 лет и взрослым старше 65 лет.

Основным направлением в лечении БВ является заместительная терапия концентратами FVIII, FVIII + vWF или vWF, причем возможны как лечение по требованию, так и профилактическая терапия. Предпочтение следует отдавать препаратам с высокой вирусной безопасностью; препаратам с содержанием vWF, превышающим содержание FVIII, для максимального снижения риска тромботических осложнений; препаратам, которые содержат высокомолекулярные мультимеры vWF и, следовательно, обладают наиболее выраженными гемостатическими свойствами [2, 3]. Н.И.Зозуля подчеркнула, что дозу препаратов для лечения БВ следует рассчитывать на основании содержания в них vWF.

Затем докладчик сказала, что в настоящее время в РФ зарегистрированы и разрешены для лечения БВ следующие концентраты FVIII + vWF, применение которых возможно при всех типах БВ: Гемате П® («CSL Behring», Германия) с соотношением vWF/FVIII 2,4 : 1 и физиологическим содержанием мультимеров vWF; Вилате® («Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х.», Австрия) с соотношением vWF/FVIII 0,9–1,0 и физиологическим содержанием мультимеров vWF; Вилфактин® («LFB Biomedicaments», Франция), не содержащий FVIII и с физиологическим содержанием мультимеров vWF. Кроме того, зарегистрирована группа препаратов с нестандартизированным соотношением vWF/FVIII

(менее 0,5) и отсутствием тяжелых мультимеров vWF: Коэйт-ДВИ® («Талекрис Биотерапьютикс, Инк.», США); Иммунал® («Бакстер АГ», Австрия); Эмоклот Д.И.® («Кедрион С.п.А.», Италия); Октанат® («Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х.», Австрия); Гемоктин® («Биотест Фарма ГмбХ», Германия).

Н.И.Зозуля сказала, что с 2015 г. согласно распоряжению Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р (Приложение №3) в Перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов (или) тканей для лечения БВ включены препараты с международным непатентованным наименованием FVIII + vWF [9]. Минздрав России проводит аукционы по закупке препаратов из перечня «7 нозологий» согласно утвержденной заявке, после чего лекарственные препараты поставляют в регионы. Каждый зарегистрированный больной БВ имеет возможность проведения домашнего лечения, в том числе и профилактического.

Расчет доз препаратов для лечения пациентов с БВ проводят в соответствии с нормативными документами: «Стандартом медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда» (утвержден приказом Минздравсоцразвития России от 14.11.2007 №705) (взрослые) [10] и «Стандартом первичной медико-социальной помощи детям при болезни Виллебранда, кровотечении или кровоизлиянии любой локализации» (утвержден приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1499н) (дети) [11].

Далее Н.И.Зозуля ознакомила слушателей с проектами стандартов лечения БВ по требованию, профилактического лечения, оперативного лечения. Эти стандарты содержат перечни лекарственных препаратов для медицинского применения с указанием средних разовых и курсовых доз, зарегистрированных в РФ.

По мнению докладчика, оптимизация медицинской помощи больным БВ должна включать следующие мероприятия:

1. Соблюдение в каждом ЛПУ диагностического алгоритма обследования больного при наличии у него анамнеза и геморрагических проявлений.
2. Выработку единых подходов к терапии в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами лечения.
3. Лекарственное обеспечение. Возможность использования различных препаратов и их комбинаций – DDAVP, концентратов FVIII + vWF, сбалансированных по содержанию vWF, антифибринолитических препаратов, гормональных контрацептивов.
4. Создание регистра пациентов с БВ на основе централизованного подтверждения диагноза для избегания включения пациентов с другими коагулопатиями.

Затем Н.И.Зозуля показала форму заявки на поставку лекарственных препаратов, предназначенных для лечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тка-



ней, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (приказ Минздрава России от 29.04.2015 № 213н [12]) и персонифицированные сведения о потребности в лекарственных препаратах.

Далее Н.И.Зозуля привела 3 примера расчета доз препаратов пациентам с разными типами БВ в различных клинических ситуациях.

Пример №1

Больной БВ, тип 3, масса тела 76 кг, получает профилактическое лечение, частота носовых кровотечений составляет 1 раз в неделю. Препаратом выбора является концентрат FVIII + vWF (или препарат Гемате П, в одном флаконе которого содержится, например, 1000 ME FVIII и 2400 ME vWF). Разовая доза концентрата составляет: $76 \text{ кг} \times 30 \text{ ME vWF/кг} = 2280 \text{ ME vWF}$, округляем значение до наиболее подходящей из имеющихся на рынке дозировки и получаем 2400 ME vWF, что примерно соответствует 32 ME vWF/кг. Умножаем полученную дозу на 2 введения в неделю, затем на 4 нед и на 12 мес и получаем потребность в препарате Гемате П в год, равную $230\,400 \text{ ME vWF} = 32 \text{ ME vWF/кг} \times 2 \text{ введения в неделю} \times 4 \text{ нед} \times 12 \text{ мес} = 230\,400 \text{ ME vWF}$ в год.

Пример №2

Больной БВ, тип 2, масса тела 70 кг, получает профилактическое лечение, кровотечения наблюдаются 2 раза в месяц, в анамнезе 3 эпизода желудочно-кишечного кровотечения. Препаратом выбора является концентрат FVIII + vWF (препарат Гемате П). Разовая доза концентрата составляет: $70 \text{ кг} \times 20 \text{ ME vWF/кг} = 1400 \text{ ME vWF}$, округляем значение до наиболее подходящей из имеющихся на рынке дозировки и получаем 2400 ME vWF, что примерно соответствует 34 ME vWF/кг. Умножаем полученную дозу на 2 введения в неделю, затем на 4 нед и на 12 мес и получаем потребность в препарате Гемате П в год, равную $230\,400 \text{ ME vWF} = 34 \text{ ME vWF/кг} \times 2 \text{ введения в неделю} \times 4 \text{ нед} \times 12 \text{ мес} = 230\,400 \text{ ME vWF}$ в год.

Пример №3

Больная БВ, тип 1, масса тела 60 кг, страдает маточными кровотечениями, которые наблюдаются 1 раз в месяц и длятся 6 дней. Препаратом выбора является концентрат FVIII + vWF (препарат Гемате П). Разовая доза концентрата составляет: $60 \text{ кг} \times 40 \text{ ME vWF/кг} = 2400 \text{ ME vWF}$. Препарат вводим 1 раз в сутки в течение 4 дней в месяц, умножаем полученную дозу на 12 мес и получаем потребность в препарате Гемате П в год, равную $115\,200 \text{ ME vWF} = 40 \text{ ME vWF/кг} \times 1 \text{ раз в сутки} \times 4 \text{ дня в месяц} \times 12 \text{ мес} = 115\,200 \text{ ME vWF}$ в год.

Опыт практического ведения пациентов с БВ поделилась заведующая Городским центром по лечению гемофилии – ГЦЛГ (Санкт-Петербург) канд. мед. наук Т.А.Андреева. В частности, она сказала, что в ГЦЛГ с 2012 г. проводят обследование пациентов с подозрением на наличие БВ из регионов РФ. Были обследованы 86 пациентов из 28 субъектов РФ, 7 ФО (исключены пациенты Санкт-Петербурга). Пациентов обследовали бесплатно по системе обязательного медицинского страхования. Обследование могло быть очным в ГЦЛГ или в виде заочных консультаций, при этом проводили забор и транспортировку образцов заморожен-

ной плазмы из регионов РФ в ГЦЛГ для проведения лабораторных исследований. Образцы для исследования доставляли из Северо-Западного ФО в Санкт-Петербург при поддержке компаний “GlaxoSmithKline” и “CSL Behring”.

Т.А.Андреева отметила, что в составе ГЦЛГ работают амбулаторно-консультативное отделение и лаборатория контроля гемостаза, которые позволяют проводить диагностику коагуляционных и тромбоцитарных нарушений, апробацию новых методов исследования системы гемостаза и подготовку кадров. Ежегодно в течение более 10 лет проводят международный внешний контроль качества лабораторных исследований гемостаза в референс-лаборатории (Шеффилд, Великобритания) и национальный внешний контроль качества в Центре внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований (Москва).

Среди 86 обследованных больных с подозрением на БВ были 63 взрослых и 23 ребенка, 32 человека мужского пола и 54 человека женского пола. Очные консультации получил 71 (82,6%) больной, заочные консультации – 15 (17,4%) больных. В режиме скрининга обследованы 55 (64%) больных, направлен для верификации диагноза 31 (36%) больной. Диагноз БВ был подтвержден у 52 (60,5%) больных, диагноз БВ не подтвержден у 30 (34,9%) больных, другие диагнозы установлены у 4 (4,6%) больных. Среди пациентов с БВ преобладали пациенты с типом 1 (35, или 67,3%, пациентов), что соответствует мировым данным. Пациенты с БВ типа 3 составили 28,8% (15 пациентов). Такое соотношение больных с разными типами БВ объясняется тем, что на обследование направляют пациентов с наиболее тяжелой клинической картиной заболевания и со значительными нарушениями в системе гемостаза, которые выявлялись даже при обследовании в регионах. У 2 (3,9%) пациентов была диагностирована БВ типа 2N.

Затем Т.А.Андреева поделилась собственным клиническим опытом применения Гемате П в лечении больных БВ. С 2012 г. под наблюдением находились 16 пациентов (10 детей и 6 взрослых), которые получали Гемате П. Пациенты или их родители отмечали низкую эффективность ранее применяемых концентратов FVIII. Пациенты вводили Гемате П самостоятельно на дому, либо получали препарат в амбулаторных и стационарных условиях. В стационарных условиях Гемате П применяли с целью остановки кровотечений, при проведении оперативных вмешательств (2 пациента), во время беременности и при родовспоможении (5 пациентов). В режиме по требованию при кровотечениях Гемате П применяли 7 пациентов, в режиме регулярной профилактики – 5 пациентов, остальные пациенты получали препараты в режиме кратковременной профилактики.

При проведении домашнего лечения пациенты самостоятельно оценивали эффективность проводимой терапии на основании следующих критериев: препарат «эффективен» – кровотечение остановилось, «частично эффективен» – кровотечение уменьшилось, но продолжается, «неэффективен» – кровотечение не уменьшилось. При амбулаторном и стационарном лечении осуществляли лабораторный контроль заместительной терапии путем определения АЧТВ, FVIII:C и vWF:RCO до инъекции, через 20 мин после инъекции и перед следующей инъекцией. Эффективность профилактического лечения оценивали по количеству возникаю-

щих спонтанных кровотечений в месяц. При всех видах лечения терапия Гемате П была эффективной и безопасной. Применение Гемате П не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями. При лечении на дому терапия Гемате П во всех случаях оказалась «эффективной», кровотечения купировались в основном одной инъекцией. При профилактическом использовании Гемате П уменьшилось количество спонтанных кровотечений и количество пропусков посещения детских учреждений, улучшилось качество жизни.

Затем Т.А.Андреева привела два клинических наблюдения тяжелого течения БВ с применением для лечения Гемате П.

Клиническое наблюдение №1

Пациент Л.В.Ю. (дата рождения 16.06.2008) с БВ, тип 3, тяжелое течение, до 2012 г. получал лечение по требованию и профилактическое лечение препаратом Иммунал. Терапия была малоэффективна: наблюдались носовые кровотечения 3 раза в неделю, постоянно гематомы. Ребенок не посещал детский сад. С 2012 г. начато профилактическое лечение препаратом Гемате П. Родители оценили лечение как «эффективное», спонтанные кровотечения наблюдались не чаще одного раза в месяц, стали менее обильными, ребенок стал посещать детский сад.

Клиническое наблюдение №2

Пациентке Ч.А.А. (дата рождения 05.08.1983) с БВ, тип 3, тяжелое течение, проведено обследование на сроке 34–36 нед беременности. Родовспоможение было решено проводить путем кесарева сечения на фоне заместительной терапии препаратом Гемате П, дозу которого рассчитывали по vWF:RCo. Пациентка в течение 1 нед перед родами получала Гемате П в дозе 30 МЕ/кг 1 раз в сутки. 23.12.2013 в перинатальном центре Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург) проведены роды путем кесарева сечения, кровопотеря составила 500 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана домой на 6-е сутки после родов. На 7-е сутки после родов развилось массивное маточное кровотечение. Пациентка была госпитализирована в Архангельскую областную клиническую больницу. Кровотечение было купировано заместительной терапией Гемате П в дозе 100 МЕ/кг 2 раза в сутки в течение 3 суток.

С докладом «Болезнь Виллебранда – аспекты диагностики и лечения у детей» выступил ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва) П.В.Свирин. В частности, он сказал, что для ранней диагностики наследственных коагулопатий, в том числе и БВ, была разработана специальная анкета, отдельная для мальчиков и девочек. В анкету были включены вопросы о наличии у ребенка всех возможных геморрагических проявлений, частоте их возникновения, характере их появления (спонтанные или индуцированные) и ряд других характеристик. Оценку проводили по сумме баллов, показанием для консультации гематолога являлись 4 и более баллов. Анкетирование проводили среди родителей школь-

ников 12 школ всех округов Москвы. Всего было роздано 5009 анкет, возвращена родителями для обработки 3041 (60,7%) анкета. Оказалось, что 337 (11,1%) анкет не подлежали анализу, таким образом, в анализ были включены данные 2704 (88,9%) анкет. В результате анкетирования было выявлено, что геморрагические проявления отмечались у 930 (34,4%) детей и подростков. Наиболее часто у детей выявлялись носовые кровотечения (683, или 73,4%, ребенка), на 2-м месте были кровотечения из ротовой полости (252, или 27,1%, ребенка), на 3-м месте – кожный геморрагический синдром (100, или 10,8%, детей) и на 4-м месте – маточные кровотечения (30, или 3,2%, девушек).

Затем П.В.Свирин рассказал, что в Москве проживает более 1,5 млн детей, а в Московской области – 1,3 млн детей. Расчетное количество детей с БВ должно составлять около 280 человек. На 01.01.2011 БВ диагностирована у 74 детей и подростков в возрасте до 18 лет, из них 54 ребенка проживают в Москве, 20 детей – в Московской области. БВ типа 1 диагностирована у 51 (68,9%) больных, БВ типа 2 – у 12 (16,2%) больных и БВ типа 3 – у 11 (14,9%) больных.

П.В.Свирин отметил, что для диагностики БВ у детей в Москве и Московской области применяют следующие лабораторные тесты: время кровотечения, количество тромбоцитов, vWF:RCo, vWF:Ag, RIPA, FVIII:C, анализ мультиметров vWF.

Из 74 больных БВ в регулярной терапии нуждаются 7 больных (2 больных с тяжелым течением БВ, тип 1; 2 больных с типом 2А; 3 больных с типом 3) в связи с маточными, носовыми кровотечениями, кровотечениями из полости рта или гемартрозами.

П.В.Свирин сказал, что в Морозовской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения Москвы в лечении детей и подростков с БВ применяют как специфическую (заместительная терапия концентратами FVIII + vWF – Гемате П, Вилате; DDAVP, тромбоконцентрат), так и неспецифическую терапию (дицинон, аминокпроновая кислота, местные кровоостанавливающие средства, механический гемостаз). Выбор гемостатических препаратов зависит от типа БВ и тяжести течения процесса. Доза концентратов FVIII + vWF для лечения БВ зависит от типа кровотечения: при больших операциях и кровотечениях доза составляет 50 МЕ/кг, при малых операциях – 40 МЕ/кг, при экстракции зубов – 30 МЕ/кг, при небольших спонтанных или посттравматических кровотечениях – 25 МЕ/кг.

П.В.Свирин отметил, что введение препаратов может сопровождаться субъективными нарушениями (головная боль, плохое самочувствие), анафилактическими и аллергическими реакциями, тромботическими осложнениями (у детей практически не встречаются).

С докладом «Особенности ведения женщин с болезнью Виллебранда» выступила научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России (Москва) канд. мед. наук М.А.Виноградова. Она указала на то, что основными задачами ведения женщин с наследственными геморрагическими заболеваниями, в том числе с БВ, являются улучшение качества жизни больных и возможность безопасной

реализации репродуктивной функции. В решении этих задач имеются следующие проблемы:

- недостаточная или несвоевременная диагностика наследственных геморрагических заболеваний;
- отсутствие информированности пациенток;
- отсутствие специализированных учреждений;
- отсутствие протоколов ведения беременных с наследственными геморрагическими заболеваниями.

М.А.Виноградова подчеркнула важность планирования беременности у женщин с наследственными геморрагическими заболеваниями и генетического отслеживания рожденных детей.

Докладчик отметила, что ведение беременности у женщин с наследственными геморрагическими заболеваниями требует участия мультидисциплинарной команды специалистов – акушеров-гинекологов, гематологов, анестезиологов, неонатологов, работающих в высококвалифицированном стационаре с наличием возможности лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза.

Затем М.А.Виноградова рассказала о том, что у женщин могут быть геморрагические проявления от менархе до старости: меноррагии, геморрагические кисты яичника, выкидыши, кровотечения, послеродовые кровотечения, кровотечения в постменопаузе. Обильные менструальные кровотечения зачастую являются основным симптомом геморрагических заболеваний у женщин, они встречаются у 32–100% больных БВ, у 98% больных тромбастенией Гланцмана, у 51% больных с синдромом Бернара–Сулье, у 59% больных с дефицитом FXI, у 10–57% носительниц гена гемофилии и у 35–70% больных с редкими наследственными геморрагическими заболеваниями (дефицит FII, FVII, FXIII) [13].

Докладчик отметила, что у женщин с меноррагиями в 20% случаев выявляются коагулопатии: в 5–20% случаев – БВ, в 1–5% случаев – тромбоцитопатии, в 1–3,5% случаев – носительство гена гемофилии А или В, в 1% случаев и менее – редкие врожденные дефициты факторов свертывания крови (I, II, V, VII, X, XI, XIII). Женщины с меноррагией должны пройти полное гинекологическое обследование до назначения терапии (степень рекомендаций С, уровень доказательности IV) [14, 15].

Затем М.А.Виноградова остановилась на вопросах лечения меноррагий при БВ. В частности, она сказала, что терапией выбора в лечении меноррагий при БВ являются комбинированные оральные контрацептивы (эстрогены предотвращают кровотечение прорыва, прогестины препятствуют овуляции; степень рекомендаций В, уровень доказательности III), также в лечении меноррагий при БВ применяют левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную спираль (степень рекомендаций В, уровень доказательности IIb), при планировании беременности – ингибиторы фибринолиза, DDAVP, концентраты FVIII + vWF (степень рекомендаций С, уровень доказательности IV) [14, 15].

М.А.Виноградова отметила, что хирургическое лечение (выскабливание полости матки) неэффективно в плане остановки кровотечения при БВ (степень рекомендаций С, уровень доказательности IV) [14, 15].

Затем М.А.Виноградова остановилась на геморрагических кистах яичника. Она сказала, что кровоизлияние в резидуальный фолликул во время овуляции происходит у 6,8%

женщин с БВ [13]. Лечение геморрагических кист яичника включает хирургический метод, ингибиторы фибринолиза, возможно использование концентратов FVIII + vWF. С целью профилактики рецидива назначают комбинированные оральные контрацептивы (степень рекомендаций С, уровень доказательности IV) [15].

Далее М.А.Виноградова рассказала о течении беременности у пациенток с БВ. В частности, она сказала, что во время беременности отмечается повышение концентрации фибриногена, активности FVII, FVIII и количества vWF (vWF:Ag) [16, 17].

При БВ типа 1 vWF:Ag начинает повышаться в основном во II триместре беременности. Не у всех беременных женщин количество vWF повышается до безопасного. В послеродовом периоде vWF:Ag снижается до исходного значения, что создает риск послеродового кровотечения.

При БВ типов 2А и 2М, несмотря на повышение FVIII:C и vWF:Ag, практически не изменяется vWF:RCo. Коррекции недостатка мультимеров vWF не происходит. При БВ типа 2N (мутация R854Q) обычно происходит нормализация FVIII:C. При БВ типа 2В, обусловленной мутациями R1308C, M1316V, может усугубляться тромбоцитопения, в связи с этим не рекомендуется использовать DDAVP. При БВ типа 2В, обусловленной мутацией P1266, наблюдается нормальное количество тромбоцитов.

При БВ типа 3 FVIII:C и vWF:Ag практически не меняются, и такие больные нуждаются в проведении заместительной терапии во время беременности, родов, в послеродовом периоде концентратами FVIII + vWF. Это наиболее тяжелая группа больных.

М.А.Виноградова отметила, что региональную анестезию можно использовать у больных с БВ типа 1 при vWF:RCo и FVIII:C более 50 МЕ/дл (степень рекомендаций С, уровень доказательности IV) [15]. Региональную анестезию не рекомендуют применять при БВ типов 2 и 3. Риск процедуры не должен превышать риск общей анестезии. Необходим опытный анестезиолог, гарантирующий минимальную травматичность процедуры.

М.А.Виноградова сказала, что частота прерывания беременности на ранних сроках у больных БВ не превышает общепопуляционный риск 12–14%. Как самопроизвольный выкидыш, так и медицинский аборт могут сопровождаться значительным кровотечением. При vWF:RCo и FVIII:C менее 50 МЕ/дл показано назначение концентратов FVIII + vWF.

Далее М.А.Виноградова отметила, что частота послеродовых кровотечений в популяции здоровых женщин составляет менее 1%, у больных БВ – 20–25%. У больных БВ послеродовые кровотечения могут наблюдаться как в 1-е сутки после родов, так и отсрочено (до 6 нед после родов), в среднем на $15,7 \pm 5,2$ дня после родов. Возвращение количества и активности факторов свертывания крови к исходным значениям происходит к 21-му дню после родов. В течение этого периода необходимо наблюдать за женщиной с БВ. Факторами риска развития послеродовых кровотечений являются остатки плацентарной ткани, патология эндометрия, коагулопатии, возраст более 35 лет, наличие послеродового кровотечения в анамнезе, многоплодная беременность, длительные роды, использование щипцов или экстрактора, анемия.

Затем докладчик рассказала о том, как следует наблюдать за новорожденными от женщин с БВ. В частности, она сказала, что БВ могут наследовать дети обоих полов. Тяжелую форму БВ типа 3 можно диагностировать непосредственно после рождения по образцу пуповинной крови. Более легкие формы БВ диагностировать у новорожденных практически невозможно в связи с тем, что нарушения свертывания крови у новорожденных в большинстве случаев являются достаточно легкими; после рождения количество vWF значительно повышается и обследование следует проводить через несколько месяцев после рождения.

М.А.Виноградова отметила, что по данным Кокрановской библиотеки не получено результатов рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности применения DDAVP во время беременности [18].

Далее М.А.Виноградова подробно остановилась на режиме дозирования концентратов факторов свертывания крови в родах у пациенток с БВ. В частности, она сказала, что необходимо обеспечить vWF:RCo 60% и более и FVIII:C 40% и более. В родах используют нагрузочную дозу vWF 50–75 МЕ/кг, при БВ типа 3 – до 80 МЕ/кг, затем при кесаревом сечении концентраты факторов свертывания крови вводят в дозе 40–60 МЕ/кг, при неосложненных родах – в дозе 20–30 МЕ/кг каждые 8–12 ч для поддержания vWF:RCo 50% и более до 10–14 дней. Докладчик подчеркнула, что при расчете доз концентратов факторов свертывания крови необходимо учитывать, что каждая 1 МЕ/кг vWF повышает vWF:RCo на 2%.

Далее М.А.Виноградова привела пример расчета дозы препарата Гемате П, в одном флаконе которого содержится 250 МЕ FVIII и 600 МЕ vWF, у пациентки с БВ. Масса тела женщины составляет 70 кг, vWF:RCo – 12%, целевое значение vWF:RCo более 60%. До родов необходимо повысить vWF:RCo минимум на 48%. Минимальная доза Гемате П составляет 24 МЕ vWF/кг (1680 МЕ vWF), что примерно соответствует 3 флаконам препарата 1–2 раза в сутки. Нагрузочная доза в родах составляет 50–75 МЕ vWF/кг (3500–5250 МЕ vWF) за 1–2 ч до родов, что соответствует 6–8 флаконам препарата Гемате П. При кесаревом сечении доза Гемате П составляет 40–60 МЕ vWF/кг (2800–4200 МЕ vWF), что соответствует 5–7 флаконам препарата, при неосложненных родах – 20–30 МЕ vWF/кг (1400–2100 МЕ vWF), что соответствует 2–3 флаконам препарата 2 раза в день в течение не менее 10–14 дней. Таким образом, в общей сложности пациентке понадобится в стационаре не менее 30 флаконов препарата Гемате П, в одном флаконе которого содержится 250 МЕ FVIII и 600 МЕ vWF. Через 1–2 суток проводят контрольное обследование: FVIII:C должна составлять не более 250%, vWF:RCo – 50–200%.

Доклады вызвали живой интерес у присутствующих на конференции специалистов. Конференция завершилась всесторонним обсуждением вопросов лечения больных БВ в различных клинических ситуациях.

И.С.Тарасова

*Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва*

Литература

1. От редакции. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012;11(2):5.
2. Тарасова ИС. Актуальные проблемы диагностики и лечения болезни Виллебранда (по итогам совета экспертов, Москва, 27 января 2012 г.). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012; 11(2):42-7.
3. Тарасова ИС. Современные возможности лечения болезни Виллебранда (по итогам научно-практической конференции с международным участием, Москва, 13 апреля 2012 г.). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012;11(3):16-24.
4. Папаян ЛП. Болезнь Виллебранда: структура и функция фактора Виллебранда, классификация, клиническая картина и основные принципы диагностики. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012;11(4):5-11.
5. Андреева ТА, Климова НИ, Тарасова ИС, Лаврухин ДБ, Чернов ВМ. Состояние специализированной помощи детям и взрослым с болезнью Виллебранда в РФ (по данным анкетирования главных гематологов). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(1):5-12.
6. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Baronciani L, Canciani MT, Mazzucconi MG, 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.
7. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4(10): 2103-14.
8. 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.
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. Режим доступа: <http://government.ru/media/files/u8akRanvTl4.pdf>
10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 ноября 2007 г. № 705 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда». Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=EXP;n=410528;frame=1>.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. №1499н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при болезни Виллебранда, кровотечении или кровоизлиянии любой локализации». Режим доступа: <http://base.garant.ru/70347200/>
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 апреля 2015 г. №213н «О форме заявки на поставку лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей». Режим доступа: <http://base.garant.ru/71039888/>
13. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. Haemophilia. 2005;11(4):295-307.
14. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14(2):171-232.
15. A pocket guide to the diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Heart, Lung, and Blood Institute VWD Expert Panel. NIH Publication No. 08-5833. February 2008. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/vwd_pocketguide.pdf

16. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153-68.
17. Drury-Stewart DN, Lannert KW, Chung DW, Teramura GT, Zimring JC, Konkle BA, et al. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(11):e112935.
18. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair S. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD009824.

References

9. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 30 dekabrya 2014 g. № 2782-r. Available at: <http://government.ru/media/files/u8akRanvTI4.pdf>. (In Russian).
10. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii ot 14 noyabrya 2007 g. №705 «Ob utverzhdenii standartov meditsinskoi pomoshchi bol'nym s nasledstvennym defitsitom faktora svertyvaniya krovi VIII, defitsitom faktora svertyvaniya krovi IX, bolezniyu Villebranda». Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=410528;frame=1>. (In Russian).
11. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 24 dekabrya 2012 g. №1499n «Ob utverzhdenii standartov pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam pri bolezni Villebranda, krovotechenii ili kroviozliyanii lyuboi lokalizatsii». Available at: <http://base.garant.ru/70347200/>. (In Russian).
12. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 29 aprelya 2015 g. №213n «O forme zayavki na postavku lekarstvennykh preparatov, prednaznachennykh dlya obespecheniya lits, bol'nykh gemofiliei, mukovistsidozom, gipofizarnym nanizmom, bolezniyu Goshe, zlokachestvennymi novoobrazovaniyami limfoidnoi, krovotvornoj i rodstvennykh im tkanei, rasseyannym sklerozom, lits posle transplantatsii organov i (ili) tkanei». Available at: <http://base.garant.ru/71039888/>. (In Russian).
13. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2005;11(4):295-307.
14. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14(2):171-232.
15. A pocket guide to the diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Heart, Lung, and Blood Institute VWD Expert Panel. NIH Publication No. 08-5833. February 2008. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/vwd_pocketguide.pdf
16. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153-68.
17. Drury-Stewart DN, Lannert KW, Chung DW, Teramura GT, Zimring JC, Konkle BA, et al. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(11):e112935.
18. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair S. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD009824.