

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 25.08.2020  
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60

# Современные возможности дистанционной диагностики болезни Виллебранда у детей, проживающих на территории Российской Федерации

А.В. Полетаев<sup>1</sup>, Е.А. Серегина<sup>1,2</sup>, Д.В. Федорова<sup>1</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

## Контактная информация:

Полетаев Александр Владимирович,  
заведующий лабораторией клинического  
гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: poletaev\_alexandr@mail.ru

Диагностические возможности выявления болезни Виллебранда (БВ) у детей ограничены во многих регионах нашей страны. В связи с этим в 2019 г. Всероссийским обществом гемофилии была создана программа, предусматривающая дистанционную диагностику данного заболевания в регионах. Цель исследования: оценить промежуточные результаты функционирования программы дистанционной диагностики БВ у детей. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В рамках программы в соответствии с решением врача-гематолога по месту жительства пациентам проводился отбор периферической крови с последующей заморозкой и транспортировкой в лабораторию клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За период с 11.04.2019 по 07.08.2020 поступило 72 замороженных образца периферической крови детей в возрасте до 18 лет из 21 региона Российской Федерации. Оценивали концентрацию антигена и ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (ФВ), а также активность фактора свертывания крови VIII. Нарушение пробоподготовки было выявлено в 1 (1,4%) образце. В результате проведенного анализа снижение активности ФВ в пределах 30–50% было выявлено в 16,7% случаев, менее 30% – также в 16,7% случаев, а концентрации антигена ФВ – в 13,9% и 9,7% проб соответственно. Среди пациентов с активностью ФВ менее 30% 1-му типу соответствовал 1 (8,3%) пациент, 2-му типу – 10 (83,3%) человек, 3-му типу – 1 (8,3%) ребенок. Снижение фактора VIII на фоне нормальных значений активности и антигена ФВ было выявлено в 6 (8,3%) случаях, при этом уменьшение отношения активности фактора свертывания крови VIII к антигену ФВ – у 8 (11,1%) детей. Применение программы дистанционной диагностики БВ позволило выявить патологический результат у 30 (41,7%) пациентов, среди которых лабораторная картина, характерная для данного заболевания, была обнаружена в 16,7% случаев, а в повторном уточняющем обследовании с применением расширенной панели лабораторных исследований нуждаются 18 (25%) человек. Данная программа имеет большой потенциал, особенно применительно к малонаселенным регионам страны, в которых налаживание региональной диагностики может быть экономически нецелесообразно.

**Ключевые слова:** болезнь Виллебранда, дети, кровотечение, фактор, диагностика, геморрагический синдром

Полетаев А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 54–60.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60

## The current status of remote diagnosis of von Willebrand disease in children in Russia

A.V. Poletaev<sup>1</sup>, E.A. Seregina<sup>1,2</sup>, D.V. Fedorova<sup>1</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The diagnosis of von Willebrand disease (vWD) in children remains a challenge in many regions of our country. This encouraged the Russian Hemophilia Society to create, in 2019, a special diagnostic programme offering remote diagnosis of vWD to patients in regions. Objectives: An interim evaluation of the effectiveness of the programme for remote diagnosis of vWD in children. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Under this programme, if advised by a hematologist at the place of residence, a patient's peripheral blood was collected, frozen and sent to the Clinical Hemostasis Laboratory at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Over the period from 11.04.2019 to 07.08.2020, we received 72 frozen peripheral blood samples from children under the age of 18 sent from 21 regions of the Russian Federation. Von Willebrand factor (vWF) ristocetin cofactor activity, vWF antigen levels as well as coagulation factor VIII activity were measured. Out of the 72 samples, only one (1.4%) was inadequate. Reduced vWF activity (30–50%) was observed in 16.7% of cases, and another 16.7% of patients had vWF activity < 30%. vWF antigen levels were 30–50 % in 13.9 % of patients and < 30% in 9.7% of cases. Among the patients with vWF activity < 30%, 1 patient (8.3%) had type 1 vWD, 10 patients (83.3%) – type 2 vWD, 1 child (8.3%) – type 3 vWD. Six children (8.3%) demonstrated reduced factor VIII activity while maintaining normal vWF activity and antigen levels. The coagulation factor VIII activity/vWF antigen ratio was decreased in 8 children (11.1%). The vWD remote diagnosis programme has allowed us to detect abnormalities in 30 patients (41.7%), 16.7% of whom demonstrated laboratory features characteristic of vWD. Eighteen children (25%) require further, more comprehensive laboratory testing. This programme has great potential, especially in underpopulated regions where the development of local diagnostic capabilities may not be economically viable.

**Key words:** von Willebrand disease, children, bleeding, factor, diagnosis, hemorrhagic syndrome

Poletaev A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 54–60.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 25.08.2020

Accepted 15.09.2020

## Correspondence:

Alexander V. Poletaev,  
Head of the Clinical Hemostasis Laboratory  
at the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 117997, Russia, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: poletaev\_alexandr@mail.ru

**Б**лезнь Виллебранда (БВ) является одной из наиболее часто встречающихся геморрагических коагулопатий [1–3]. Несмотря на широкую распространенность мутаций гена фактора Виллебранда (ФВ), которые могут быть обнаружены с частотой до 1 на 100 человек, клинически значимые проявления в виде повышенной кровоточивости у пациентов с нарушением количества или функции ФВ выявляют гораздо реже [4]. Во многом это определено как высокой вариабельностью фенотипических проявлений, так и культурологическими, социальными и иными особенностями, обуславливающими интерпретацию геморрагических проявлений пациентом и его семьей и служащими поводом для обращения к врачу [5]. Немаловажным остается и тот факт, что исследования системы гемостаза требуют тщательного соблюдения преаналитического этапа, могут быть достаточно затратными и не выполняются в полной мере во всех регионах нашей страны. В последнее время появились данные о постепенном изменении концентрации ФВ с возрастом, а также о вариабельности его содержания в крови у одного и того же пациента: суточные, месячные или сезонные колебания могут добавить погрешность в интерпретации однократного измерения концентрации или активности ФВ, что также снижает общий уровень выявляемости заболевания [6–8].

Исходя из распространенности данного заболевания в западноевропейской популяции (около 1–2% населения [3, 9]), создается впечатление, что выявляемость БВ на территории Российской Федерации (РФ), которая составляет менее 0,01% [10], недостаточна. Так, на 25.10.2018 в Национальном регистре пациентов, получающих лекарственное обеспечение препаратами концентратов факторов свертывания, состояло 2204 человека с БВ, что на порядок ниже расчетной частоты встречаемости данного заболевания, которая составляет 1–2 на 10 000 для клинически значимых форм [10]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что эта цифра в РФ объясняется как сложностью диагностики, так и преобладанием легких форм геморрагий, однако с которыми пациенты обращаются уже при возникновении угрожающих осложнений, например на фоне травм или оперативных вмешательств. Клиническое течение БВ может значительно ухудшить уровень жизни пациента, поэтому необходимо проведение профилактических мероприятий по предупреждению осложнений. Учитывая актуальность проблемы диагностики БВ на территории нашей страны, в 2019 г. Всероссийским обществом гемофилии была создана программа, предусматривающая дистанционную диагностику БВ в регионах (далее – Программа). В качестве базы для лабораторной диагностики БВ у детей была выбрана лаборатория клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ

ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В рамках реализации Программы мы провели промежуточный анализ данных для оценки частоты выявляемости БВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В ходе разработки алгоритма Программы был составлен опросник, предусматривающий оценку тяжести клинических проявлений и данные инициальной лабораторной диагностики, на основании которых лечащий врач принимает решение о направлении биологического материала пациента для дистанционной диагностики. Высокотехнологичная лабораторная диагностика требует соблюдения правил обработки, транспортировки и хранения биологического материала, предназначенного для оценки состояния системы гемостаза. Для обеспечения качества получаемых результатов была разработана памятка по преаналитическим требованиям к образцам. В случае наличия показаний пациентам (родителям) предлагалось заполнить форму информированного согласия, после чего лечащий врач мог связаться с координатором проекта от Всероссийского общества гемофилии и в назначенное время деперсонифицированные, подготовленные к транспортировке пробы крови передавались курьерской службе и направлялись в лабораторию. Алгоритм функционирования Программы представлен на *рисунке 1*.

Аналитический этап включал количественное определение ристоцетин-кофакторной активности и антигена ФВ и активности VIII фактора свертывания. После завершения аналитического этапа результаты обследования направлялись лечащему врачу. Лечащий врач при необходимости имел возможность для последующей совместной консультации пациента со специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по официальному каналу телемедицины (или очной консультации пациента по требованию).

Лабораторная диагностика образцов крови пациентов с подозрением на БВ начиналась со скрининговых исследований, позволяющих исключить иные нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев свертывающей системы крови. Данные тесты выполнялись непосредственно в регионах, позволяя выделить группу пациентов, нуждающихся в дальнейшей диагностике по Программе. В каждую лабораторию/процедурный кабинет, принимающие участие в Программе, были предоставлены памятки с подробным описанием процедуры подготовки пациента, правил взятия образцов крови,

транспортировки, хранения и первичной пробоподготовки образца [11]. Отбор крови выполнялся строго с соблюдением преаналитических правил, указанных в памятке. Кровь пациентов отбиралась путем пункции доступной периферической вены в вакуумные пробирки с 3,2% (0,105–0,110М) раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Объем каждого образца составлял не менее 5 мл. В течение не более 45 мин после взятия образцы крови подвергались центрифугированию в режиме 3000 об/мин в течение 15 мин с обязательной отметкой в направлении времени взятия крови и времени начала центрифугирования. В дальнейшем производились отделение плазмы от клеток и перенос во вторичные сухие (без напыления и наполнителя) с обязательной маркировкой криопробирки с винтовыми крышками с последующей немедленной заморозкой при  $-20^{\circ}\text{C}$  ( $-70^{\circ}\text{C}$  при возможности). Затем пробы передавались курьерской службе для доставки в лабораторию клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Доставка осуществлялась в специальном термоконтейнере с датчиком температуры, в качестве хладоэлемента использовался сухой лед. Доставка до лаборатории занимала в среднем 1 сут, в зависимости от удаленности региона. Поступающие пробы регистрировались в консультативном отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, вскрывался термоконтейнер, визуально оценивались состояние проб, маркировка, соответствие направительной документации. В случае отсутствия нарушений пробы регистрировались и передавались в лабораторию для исследования.

В лаборатории хранение замороженных проб осуществлялось в морозильной камере при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 5 рабочих дней. Для проведения исследований образцы размораживались на водяной бане при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин с последующим немедленным измерением показателей [11].

Антиген ФВ (vWF:Ag, Instrumentation laboratory, USA), ристоцетин-кофакторная активность ФВ (vWF:RCo, Instrumentation laboratory, USA), активность фактора VIII (fVIII deficient plasma, Instrumentation laboratory, USA) определялись на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (Instrumentation laboratory, USA) с использованием стандартных наборов.

Первый тип БВ устанавливался на основании пропорционального снижения vWF:Ag и vWF:RCo менее 30% в соответствии с действующими клиническими рекомендациями с соотношением vWF:RCo/vWF:Ag более 0,7 [2, 12–14]. Второй тип подозревался при снижении отношения активности ФВ к количеству менее 0,7 (подтипы 2А, 2В и 2М) или снижения отношения фактора VIII к антигену ФВ менее 0,7 [2].

#### Рисунок 1

Алгоритм функционирования Программы по дистанционной диагностике БВ. 🩺 – врач-гематолог; ☎ – координатор Всероссийского общества гемофилии; 📄 – документы для участия в Программе; 🚚 – взятие и подготовка материала для исследования; 🚚 – транспортировка материала; 🏥 – НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; 📄 – результаты исследования

Figure 1

A flowchart of the vWD remote diagnosis programme. 🩺 – a hematologist; ☎ – a coordinator of the of Russian Hemophilia Society; 📄 – documents required for participation; 🚚 – sample transport; 🚚 – sample transportation; 🏥 – Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 📄 – test results



#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за период с 11.04.2019 по 07.08.2020 в лабораторию клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева поступило 72 образца крови пациентов из 21 региона. Характеристика пациентов и полученные результаты представлены в таблице.

На основании первого этапа исследования снижение активности ФВ менее 30% было выявлено у 12 (16,7%) пациентов, менее 50%, но более 30% – также у 12 (16,7%) пациентов. Результаты первичного анализа представлены на рисунке 2.

Снижение антигена ФВ менее 30% наблюдалось у 7 (9,7%) из 72 обследованных, снижение менее 50%, но более 30% – у 10 (13,9%) детей (рисунок 3). На основании расчета соотношения активности и антигена ФВ у 9 пациентов был заподозрен 2-й тип БВ.

Снижение отношения активности VIII фактора свертывания крови к антигену ФВ выявлено у 8 (11,1%) детей (рисунок 4), из которых только 2 (2,8%) имели сниженные концентрацию антигена и активность ФВ. Снижение фактора VIII на фоне нормальных значений активности и антигена ФВ наблюдалось у 6 (8,3%) пациентов.

Интересным получилось распределение пациентов по типу БВ: при снижении ФВ менее 30% из 12 пациентов 1-му типу соответствовал 1 (8,3%)

ребенок, 2-му типу – 10 (83,3%), 3-му типу – 1 (8,3%). Если же учитывать снижение ФВ менее 50%, то из 24 пациентов 1-му типу соответствовали 12 (50%) человек, 2-му типу – 10 (41,7%), 3-му типу – 1 (4,3%).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из результатов проведенного анализа, среди 72 образцов, благодаря разработке и предо-

### Таблица

Демографические данные и результаты лабораторных тестов проб крови пациентов с подозрением на БВ

### Table

The demographic data and blood test results of the patients with suspected von Willebrand disease

№	Пол Sex	Возраст Age	Группа крови Blood type	vWF:Ag	vWf:Rco	vWf:Rco/vWF:Ag	fVIII	fVIII/vWF:Ag
1	м	14 лет 14 y.o.	B(III)Rh+	23,3	1,6	0,07	45,9	1,97
2	ж	4 лет 4 y.o.	AB(IV)Rh+	2	3,3	1,65	3,2	1,60
3	м	15 лет 15 y.o.	O(I)Rh+	16,7	5,3	0,32	18,3	1,10
4	м	9 лет 9 y.o.	O(I)Rh+	13,2	5,6	0,42	48	3,64
5	м	6 лет 6 y.o.	A(II)Rh+	43,1	5,9	0,14	45,1	1,05
6	ж	16 лет 16 y.o.	O(I)Rh+	16,5	6,3	0,38	27,2	1,65
7	м	15 лет 15 y.o.	O(I)Rh–	35,7	6,9	0,19	101,4	2,84
8	ж	12 месяцев 12 months	B(III)Rh+	6,1	7,7	1,26	10,4	1,70
9	м	8 лет 8 y.o.	A(II)Rh+	30,2	15,3	0,51	43,3	1,43
10	м	5 лет 5 y.o.	O(I)Rh+	34,3	22,3	0,65	55,6	1,62
11	ж	6 месяцев 6 months	B(III)Rh+	186,8	24,4	0,13	240,8	1,29
12	м	14 месяцев 14 months	B(III)Rh–	34,1	26,9	0,79	141,8	4,16
13	ж	4 лет 4 y.o.	O(I)Rh+	32,9	30,2	0,92	37,9	1,15
14	м	2 лет 2 y.o.	O(I)Rh+	39	30,3	0,78	3,8	0,10
15	ж	16 лет 16 y.o.	A(II)Rh+	50,1	35,2	0,70	99,9	1,99
16	м	6 лет 6 y.o.	B(III)Rh–	39,9	38,8	0,97	66,1	1,66
17	м	14 лет 14 y.o.	A(II)Rh–	54,9	40,3	0,73	92,9	1,69
18	ж	15 лет 15 y.o.	O(I)Rh+	40,9	41	1,00	74,8	1,83
19	ж	8 лет 8 y.o.	O(I)Rh+	60,7	42,8	0,71	41,5	0,68
20	ж	9 лет 9 y.o.	A(II)Rh+	61,4	43,4	0,71	62,6	1,02
21	ж	9 лет 9 y.o.	O(I)Rh+	39,4	43,5	1,10	52,1	1,32
22	м	9 лет 9 y.o.	O(I)Rh+	58,5	44,9	0,77	79	1,35
23	м	11 лет 11 y.o.	O(I)Rh+	67,2	47,4	0,71	58,5	0,87
24	м	6 лет 6 y.o.	O(I)Rh–	60,4	48,3	0,80	88,2	1,46
25	м	5 лет 5 y.o.	A(II)Rh+	62	61,8	1,00	8,8	0,14
26	м	8 лет 8 y.o.	O(I)Rh+	72,2	62,6	0,87	26,5	0,37
27	м	7 лет 7 y.o.	O(I)Rh+	71,3	74	1,04	8,5	0,12
28	м	19 месяцев 19 months	A(II)Rh+	106,4	75,2	0,71	7,3	0,07
29	м	7 лет 7 y.o.	A(II)Rh+	98,8	76,7	0,78	10,1	0,10
30	м	10 лет 10 y.o.	O(I)Rh+	115,6	95,9	0,83	3	0,03

Примечание. м – мужской; ж – женский.

Note. m – male; f – female; vWF:Ag – von Willebrand factor (vWF) antigen; vWf:Rco – ristocetin cofactor activity; fVIII – coagulation factor VIII.

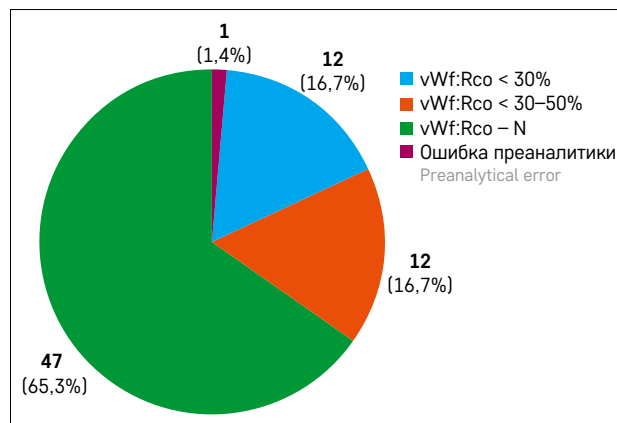
ставлению в рамках Программы материалов по соблюдению преаналитического этапа взятия крови у пациентов, нарушение пробоподготовки было выявлено всего в 1 (1,4%) образце. Данный образец был гемолизирован, что свидетельствует о нарушении техники взятия крови у пациента либо о нарушении условий центрифугирования, хранения и транспортировки. Выявление ошибки в процессе подготовки образца к транспортировке позволило бы исключить лишние расходы на нее. Безусловно, лабораторные исследования системы гемостаза являются одними из наиболее требовательных к соблюдению преаналитического этапа лабораторной диагностики [15]. Так, для исследования ФВ помимо стандартных требований необходимо учитывать даже такие тонкости, как суточные колебания, группа крови, зависимость от менструального цикла [5, 6, 8]. Задача по соблюдению всех уровней преаналитики ложилась на врачей и специалистов лабораторной диагностики в регионах, с которой удалось успешно справиться.

Благодаря тщательному отбору пациентов для исследования, снижение активности ФВ менее 30% наблюдалось в 16,7% случаев, что гораздо выше по сравнению с результативностью выявления БВ при рутинном скрининге у детей с повышенной кровоточивостью. Действительно, при анализе частоты выявления снижения активности ФВ у детей амбулаторного профиля с жалобами на повышенную кровоточивость, обращавшихся за помощью в консультативное отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2019 г., активность ФВ менее 50% была выявлена у 12% пациентов, тогда как менее 30% – у 6,3%. По-видимому, столь эффективный показатель выявляемости связан с тщательным отбором пациентов специалистами по месту жительства и относительно высокой дискриминационной способностью предложенной анкеты. С другой стороны, такой подход, по нашему мнению, является потенциальным ограничением проведенного исследования. Учитывая невозможность дистанционной оценки тромбоцитарного звена гемостаза, анкета предусматривала исключение пациентов с тромбоцитопенией в анамнезе, что, в свою очередь, могло потенциально сказаться на выявляемости 2В подтипа БВ, учитывая огромную вариабельность фенотипических проявлений. Группа пациентов с активностью ФВ менее 50%, но более 30% имеют выше риск развития геморрагических проявлений по сравнению с общей популяцией [16]. Стоит учитывать, что однократный скрининг на БВ в некотором проценте случаев также мог дать недостоверный ответ об отсутствии заболевания [6–8]. Особого интереса заслуживает распределение по типам БВ. Несмотря на ограниченные размеры выборки, в текущей работе выявлено относительно большое количество проб, результаты анализа

**Рисунок 2**

Результаты исследования активности ФВ в рамках Программы. N – нормальные значения активности ФВ

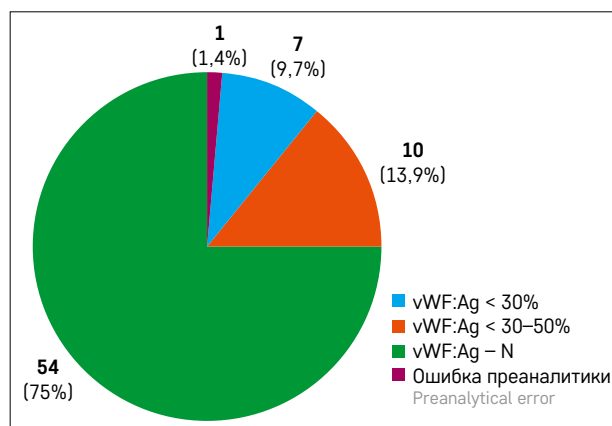
**Figure 2**  
von Willebrand Factor activity assay results in the enrolled patients. N – the results are within the normal range



**Рисунок 3**

Результаты исследования антигена ФВ в рамках Программы. N – нормальные значения антиген ФВ

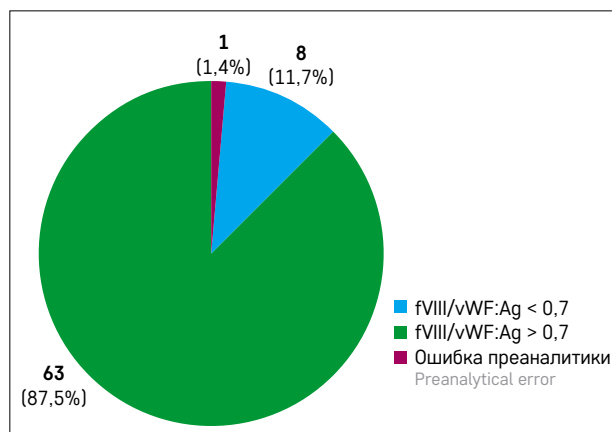
**Figure 3**  
von Willebrand Factor antigen test results in the enrolled patients. N – the results are within the normal range



**Рисунок 4**

Результаты исследования отношения активности фактора VIII к антигену ФВ в рамках Программы

**Figure 4**  
The factor VIII activity/von Willebrand Factor antigen ratio in the enrolled patients





которых соответствуют 2-му типу БВ. Причем чем меньше выборка, тем число пациентов со 2-м типом больше. Это связано, по-видимому, с лучшей выявляемостью более тяжелых форм и более выраженными клиническими проявлениями. Данная особенность наблюдалась нами и ранее, в ходе анализа пациентов амбулаторного профиля. Так, из 59 пациентов с БВ к 1-му типу относились 23 (39%), к 2-му типу – 31 (52,5%), к 3-му типу – 5 (8,5%). Установление подтипа 2-го типа БВ требует выполнения дополнительной панели тестов, включающей в себя определение коллаген-связывающей активности ФВ, фактор VIII связывающей активности ФВ и мультимерный анализ [2, 12]. К сожалению, данные исследования, равно как и генетическое подтверждение заболевания, не входили в настоящую Программу, однако потенциально могут выполняться на базе лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Мы считаем, что полноценная лабораторная диагностика БВ с применением расширенного спектра исследований, в том числе оценки мультимерного состава ФВ, может сыграть роль при постановке точного дифференциального диагноза и подборе заместительной терапии. Действительно, в текущем исследовании среди пациентов со сниженной активностью ФВ конкурентный дефицит VIII фактора свертывания был выявлен только у 1 пациента. Однако нами выявлены 6 (8,3%) человек со снижением активности фактора VIII при нормальных значениях антигена и активности ФВ. Такие пациенты нуждаются в дополнительных исследованиях – определении фактор VIII связывающей способности ФВ и генетическом анализе для дифференциальной диагностики с гемофилией А [2]. Также в дополнительных исследованиях нуждаются пациенты с активностью ФВ 30–50% для точного установления диагноза и проведения терапии. В настоящее время для лечения пациентов с БВ доступен высокопурифицированный плазматический концентрат ФВ, в котором соотношение активности фактора VIII к ФВ составляет 1:2,4, что наиболее близко к физиологическому. Важно отметить, что данный концентрат с таким соотношением показал высокую эффективность как при назначении в целях проведения профилактического лечения пациентов [18–25], так и при терапии в режиме «по требованию» [26]. По-видимому, высокая эффективность данного препарата во

многом обусловлена его мультимерным составом с преобладанием высокомолекулярных изоформ [27, 28], которые определяют высокую гемостатическую активность ФВ [26, 27, 29]. Тем не менее необходимо отметить, что при выборе того или иного препарата для лечения целесообразно учитывать индивидуальные особенности ответа на терапию и переносимости лечения [13]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляции между эффективностью препарата, его составом и клинико-лабораторной картиной заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных результатов, применение программы дистанционной диагностики БВ имеет большой потенциал, особенно применительно к малонаселенным регионам страны, в которых налаживание региональной диагностики может быть экономически нецелесообразно. Своевременное выявление причин нарушений свертывания крови и постановка точного дифференциального диагноза пациенту гематологического профиля позволяют назначить профилактику или специфическую для конкретного типа заболевания терапию, а значит, избегать различных гемостазиологических осложнений, которые могут возникать у пациентов с коагулопатиями в течение жизни как спонтанно, так и индуцировано, например на фоне травм, оперативных вмешательств или в виде гемостазиологических осложнений течения беременности и осложнений в послеродовом периоде.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность президенту Всероссийского общества гемофилии Юрию Александровичу Жулеву и координатору диагностического проекта по болезни Виллебранда Марине Викторовне Дубининой.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Poletaev A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

**Seregina E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

**Fedorova D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

**Zharkov P.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

## Литература

1. Руководство по гематологии в 3 т. Под ред. Воробьева А.И. М.: Ньюдиамед; 2005.
2. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., Manco-Johnson M.J., Montgomery R.R., Ortel T.L., 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. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
3. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69 (2): 454–9.
4. Sadler J.E., Mannucci P.M., Berntorp E., Bochkov N., Boulyjenkov V., Ginsburg D., et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84 (2): 160–74.
5. Sukhu K., Poovalingam V., Mahomed R., Giangrande P.L. Ethnic variation in von Willebrand factor levels can influence the diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Lab Haematol* 2003; 25 (4): 247–9. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2003.00523.x
6. Timm A., Fahrenkrug J., Jørgensen H.L., Sennels H.P., Goetze J.P. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Haematology* 2014; 93 (1): 48–53. DOI: 10.1111/ehj.12298
7. Knol H.M., Kemperman R.F.J., Kluin-Nelemans H.C., Mulder A.B., Meijer K. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. A systematic review. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 107 (1): 22–9. DOI: 10.1160/TH11-07-0481
8. Karl C Desch. Regulation of plasma von Willebrand factor. *F1000Res* 2018; 7: 96. DOI: 10.12688/f1000research.13056.1
9. Werner E.J., Broxson E.H., Tucker E.L., Giroux D.S., Shults J., Abshire T.C. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123 (6): 893–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80384-1
10. Андреева Т.А., Климова Н.И., Тарасова И.С., Лаврухин Д.Б., Чернов В.М. 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.
11. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; CLSI Approved Guideline. 5th ed. 2008.
12. Oliver S., Lau K.K.E., Chapman K., Favalaro E.J. Laboratory Testing for Von Willebrand Factor Multimers. *Methods Mol Biol* 2017; 1646: 495–511. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_36
13. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свириной П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда. 2015.
14. Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S., Will A., Tait R.C., Goodeve 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 Hematology. *Br J Haematol*. 2014; 167 (4): 453–65. DOI: 10.1111/bjh.13064
15. Favalaro E.J., Bonar R.A., Meiring M., Duncan E., Mohammed S., Sioufi J. et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thromb Res* 2014; 134 (2): 393–403. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.020
16. Bykowska K., Ceglarek B. Clinical significance of slightly reduced von Willebrand factor activity. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130 (3): 225–31. DOI: 10.20452/pamw.15162
17. Rosenberg J.B., Greengard J.S., Montgomery R.R. Genetic induction of a releasable pool of factor VIII in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (12): 2689–95. DOI: 10.1161/01.atv.20.12.2689
18. Lillicrap D., Poon M.C., Walker I., Xie F., Schwartz B.A., Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002; 87 (2): 224–30.
19. Berntorp E., Abshire T., vWD Steering Committee. The von Willebrand disease prophylaxis network (VWD PN): exploring a treatment concept. *Thromb Res* 2006; 118 Suppl 1: S19–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.01.016
20. Lethagen S. Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006; 118 Suppl 1: S9–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.01.021
21. Oldenburg J. Prophylaxis in bleeding disorders. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 1: S14–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.005
22. Halimeh S., Krumpel A., Rott H., Bogdanova N., Budde U., Manner D., et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Results of a cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 105 (4): 597–604. DOI: 10.1160/TH10-09-0616
23. Abshire T.C., Federici A.B., Álvarez M.T., Bowen J., Carcao M.D., Cox Gill J., et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia* 2013; 19 (1): 76–81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02916.x
24. Federici A., James P. Current management of patients with severe von Willebrand disease type 3: a 2012 update. *Acta Haematologica* 2012; 128 (2): 88–99. doi: 10.1159/000338208
25. Miesbach W., Krekler S., Wolf Z., Seifried E. Clinical use of Haemate® P in von Willebrand disease: a 25-year retrospective observational study. *Thromb Res* 2015; 135 (3): 479–84. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.017
26. Federici A., Castaman G., Franchini M., Morfini M., Zanon E., Coppola A., et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* 2007; 92 (7): 944–51. DOI: 10.3324/haematol.11124
27. Budde U., Metzner H.J., Muller H.-G. Comparative Analysis and Classification of von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrates: Impact on Treatment of Patients with von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (6): 626–35. DOI: 10.1055/s-2006-949668
28. Metzner H.J., Hermetin P., Cuesta-Linker T., Langner S., Mueller H.G., Friedebold J. Characterization of factor VIII/von Willebrand factor concentrates using a modified method of von Willebrand factor multimer analysis. *Haemophilia* 1998; 4 Suppl 3: 25–32. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1998.0040s3025.x
29. Kouides P., Wawra-Hehenberger K., Sajan A., Mead H., Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion* 2017; 57 (10): 2390–403. DOI: 10.1111/trf.14241

Для заместительной терапии комплексом фактора Виллебранда и фактора VIII

## ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- **Высокая эффективность терапии:** 95-100% при всех типах БВ<sup>3</sup>
- **Высокое содержание высокомолекулярных мультивмеров vWF:** 94%<sup>1</sup> особенно важно для пациентов с БВ типа 2А и 2В
- **Высокая концентрация vWF:** соотношение vWF:FVIII составляет 2,4:1<sup>2</sup> особенно важно при тяжелых формах БВ
- **Высокие показатели безопасности применения:** ни одного подтвержденного случая передачи вирусов или прионов<sup>4</sup>
- **Долгосрочная профилактика БВ препаратом Гемате® П** является оправданной у большинства пациентов<sup>\*,3,5</sup>



vWF – фактор Виллебранда

FVIII – фактор свертывания крови VIII

\*с БВ 3 типа, 2А и 2В типов, а также у пациентов с тяжелыми формами БВ 1 типа

## Эффективная защита от кровотечений для пациентов с болезнью Виллебранда

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

#### Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

**Действующие вещества**

	200-300 (250) ME	400-600 (500) ME	810-1200 (1000) ME
Фактор свертывания крови VIII	200-300 (250) ME	400-600 (500) ME	810-1200 (1000) ME
Фактор Виллебранда	360-840 (600) ME	720-1680 (1200) ME	1440-3360 (2400) ME

**Показания к применению.** Профилактика и лечение кровотечений, а также кровопотеря во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном неэффективна или противопоказана. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный

дефицит фактора свертывания крови VIII). Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII. **Форма выпуска.** Леофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 ME + 600 ME, 500 ME + 1200 ME или 1000 ME + 2400 ME. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя с фильтром («Mix2Vial™ 20/20») с инструкцией по применению в картонную пачку. Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения препарата. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П\* ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

**Список литературы:** 1. Humate-P [Prescribing Information]. Kankakee, IL: CSL Behring LLC. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемате® П от 26.11.2019 г. Регистрационный номер: ЛП-000596. 3. Lillicrap D et al. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):224-230. 4. Miesbach W et al. *Thrombosis Research* 2015;135:479-484. 5. Berntorp E. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:621-625. 6. Ettingshausen C.E., Kreuz W. *Haemophilia* 2014; 20: 333-339.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ»  
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80  
Эл. почта: [inforussia@csلبehring.com](mailto:inforussia@csلبehring.com)  
Тел.: +7 (495) 788-52-89

Biotherapies for Life™

**CSL Behring**

реклама. 6+