

УДК 614.1:616.155.2-055.5

DOI 10.24411/2312-2935-2020-00116

## ПЕРВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*О.В. Зеленова<sup>1</sup>, Ю.И. Оськов<sup>1</sup>, С.И. Абрамов<sup>1</sup>, К.С. Асланян<sup>2</sup>, В.С. Шамрай<sup>3</sup>, Р.К.Ильясов<sup>4</sup>, В.В. Птушкин<sup>5</sup>, Е.Г. Бабаева<sup>6</sup>, Е.Г. Кириллова<sup>7</sup>, С.Н. Меньшакова<sup>8</sup>, М.В. Косинова<sup>9</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» г. Ростова-на-Дону

<sup>3</sup>ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов

<sup>4</sup>Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, г. Севастополь

<sup>5</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

<sup>7</sup>БУЗ Омской области "Областная Клиническая Больница", г. Омск

<sup>8</sup>ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», г. Тверь

<sup>9</sup>ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово

**Актуальность.** Болезнь Виллебранда (БВ) - наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Приблизительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома. По данным клинических рекомендаций общества гематологов, разработанных в 2018 году и одобренные МЗ РФ, для уточнения диагноза рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования [4]. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий. Первым этапом лабораторной диагностики рекомендуется проведение коагулологического скрининга. Для верификации диагноза БВ рекомендуется проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических исследований: соотношение vWF:RCo/vWF:Ag (обязательно); FVIII:C (обязательно), уровень RIPA в двух концентрациях ристомидина (для уточнения типа БВ); анализ мультимеров vWF (в неясных случаях).

**Цель исследования.** Провести обсервационное эпидемиологическое исследование в некоторых субъектах РФ и сопоставить данные эпидемиологического наблюдения по болезни Виллебранда с данными, получаемых из региональных МИАЦ.

**Задачи исследования.** На основе специально разработанной анкеты провести опрос региональных внештатных ГС по рутинной практике диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда, а также распределению по типам заболевания.

**Материалы и методы.** Проведен опрос 25 региональных внештатных главных специалистов по гематологии по разработанной анкете. Параллельно сделан запрос в региональные МИАЦ с целью получения сведений о количестве пациентов с гемофилией, D66 - D68. Анкета по

болезни Виллебранда содержала следующие вопросы: количество пациентов по типам заболевания и без определения типа, количество пациентов, находящихся на терапии или под наблюдением, количество пациентов, находящихся на терапии FVIII+vWF в режиме «профилактики» и в режиме «по требованию».

**Результаты.** Получены данные из 13 регионов, в которых наблюдаются 2 774 пациента гемофилией, из них 1 396 пациентов с гемофилией А, включая 155 пациентов с ингибиторной формой заболевания, считающаяся самой неблагоприятной и трудно купируемой. Болезнь Виллебранда диагностирована у 1 074 пациентов.

**Выводы.** Регистрация пациентов болезнью Виллебранда в России имеет несколько ограничений, как и лабораторная диагностика, которая необходима для постановки диагноза, присутствует не во всех регионах. В результате опроса главных внештатных специалистов из 6 субъектов нам удалось собрать данные по 292 пациентам болезнью Виллебранда. Из 292 пациентов только 78 мужчины и 214 женщины, 190 пациентов наблюдаются без определения типа заболевания, 63 пациента имеют 1 тип, 2 тип у 19 пациентов и 20 пациентам диагностирован 3 тип заболевания. Ни один субъект не проводит диагностику по подтипам второго типа заболевания, который в ближайшее время обогатится патогенетическим видом лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Виллебранта, заболеваемость, опрос

## EPIDEMIOLOGICHESKOE THE FIRST OBSERVATIONAL STUDY TO DETERMINE THE PREVALENCE OF VON WILLEBRAND DISEASE IN RUSSIA

Zelenova O. V.<sup>1</sup>, Oscow Y. I.<sup>1</sup>, Abramov S. I.<sup>1</sup>, Aslanyan, K. S.<sup>2</sup>, Shamray V. S.<sup>3</sup>, Ilyasov R. K.<sup>4</sup>, Ptushkin V. V.<sup>5</sup>, Babaeva, E. G.<sup>6</sup>, Kirillova E. G.<sup>7</sup>, Menshikova S. N.<sup>8</sup>, Kosinova M. V.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>INSTITUTE "Central scientific – research Institute of organization and Informatization of health" Ministry of health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Regional children's clinical hospital of Rostov-on-don, Rostov-on-don

<sup>3</sup> State budgetary institution of the Rostov region "Rostov regional clinical hospital", Rostov

<sup>4</sup> Crimean Republican oncological clinical dispensary named after V. M. Efetov, Sevastopol

<sup>5</sup> MBUZ "GKB them. S. P. Botkina DZM", Moscow

<sup>6</sup> Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Novosibirsk state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk

<sup>7</sup> Budgetary healthcare institution of the Omsk region " Regional Clinical Hospital", Omsk

<sup>8</sup> State budgetary healthcare institution of the Tver region "Regional clinical hospital", Tver

<sup>9</sup> GAU KO "Kemerovo regional clinical hospital named after S. V. Belyaev", Kemerovo

**Relevance.** Willebrand disease (BV) is the most common hereditary coagulopathy caused by a decrease in the amount or impaired function of Willebrand factor (vWF). Approximately 70% of patients with BV have a mild clinical course, while the rest have moderate or severe clinical manifestations of hemorrhagic syndrome. According to the clinical recommendations of the society of hematologists, developed in 2018 and approved by the Ministry of health of the Russian Federation, a phased laboratory coagulological study is recommended to clarify the diagnosis [4]. Obtaining the maximum amount of data helps to verify the diagnosis and exclude acquired coagulopathies. The first phase of laboratory diagnostics recommended koagulologicescoe screening. To verify the diagnosis of BV, it is recommended to conduct the second stage of diagnosis-specific

coagulological studies: the ratio of vWF:RSO/vWF: Ag (required); FVIII:C (required), the level of RIPA in two concentrations of ristomycin (to clarify the type of BV); analysis of VWF multimers (in unclear cases).

**Purpose of research.** To conduct an observational epidemiological study in some regions of the Russian Federation and compare the data of epidemiological surveillance for Willebrand disease with data obtained from regional MIAC.

**Research problem.** Develop a questionnaire that allows you to get data on the forms of the disease, conduct a survey of regional freelance GPS on the routine practice of diagnosis and treatment of patients with Willebrand's disease.

**Materials and methods.** A survey of 25 regional freelance chief Hematology specialists was conducted based on the developed questionnaire. In parallel, a request was made to the regional MIAC to obtain information about the number of patients with hemophilia, D66 - D68.

The Willebrand disease questionnaire included the following questions: the number of patients by disease type and without type determination, the number of patients on therapy or under observation, the number of patients on FVIII+vWF therapy in the "prevention" mode and in the "on-demand" mode.

**Results.** Data were obtained from 13 regions where 2,774 patients with hemophilia were observed, including 1,396 patients with hemophilia A, including 155 patients with the inhibitory form of the disease, which is considered the most unfavorable and difficult to stop. Willebrand disease was diagnosed in 1,074 patients.

**Conclusions.** Registration of patients with Willebrand's disease in Russia has several restrictions, as well as laboratory diagnostics, which is necessary for diagnosis, is not present in all regions. As a result of a survey of chief freelance specialists from 6 subjects, we were able to collect data on 292 patients with Willebrand's disease. Out of 292 patients, only 78 are men and 214 are women, 190 patients are observed without determining the type of disease, 63 patients have type 1, type 2 in 19 patients and 20 patients are diagnosed with type 3 disease. No subject conducts diagnostics based on subtypes of the second type of disease, which will soon be enriched with a pathogenetic type of drug therapy.

**Key words:** von Willebrand disease, morbidity, survey

**Актуальность.** Болезнь Виллебранда (БВ) - наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Кодирование по МКБ-10: D68.0 – Болезнь Виллебранда. БВ встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм БВ — 1—2 на 10 000 человек; БВ 3 типа встречается с частотой 1:500 000 человек. Приблизительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [1].

Основное проявление Болезни Виллебранда – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или 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 типах БВ, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2A, 2N, 3), часто наблюдается смешанный (микроциркуляторно – гематомный) тип геморрагического синдрома. БВ 3 типа по своим проявлениям имеет сходство с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, FVIII фактора. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы. Несмотря на идентичность клинических проявлений, у пациентов с БВ симптоматика менее выражена, чем у больных гемофилией, и всегда сочетается с кровотечениями по микроциркуляторному типу [2]. Диагностика начинается со сбора персонального и семейного анамнеза о наличии геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы, носовые кровотечения, гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений, длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства. Геморрагические проявления при БВ неспецифичны и сходны с проявлениями при других нарушениях гемостаза. Заподозрить БВ возможно при наличии клинических признаков [3].

**Таблица 1**

Классификация болезни Виллебранда (в %)

<i>Тип</i>	<i>Частота, %</i>	<i>Характеристика</i>
1	70	Частичный дефицит vWF; уровень FVIII нормальный или сниженный пропорционально степени снижения vWF
2	25	Качественные дефекты vWF
2A		Снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF вследствие повышенной чувствительности к протеазе ADAMTS13
2B		Повышение аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов, избыточное связывание vWF с тромбоцитами
2M		Снижение ристоцетин-кофакторной активности vWF при нормальном содержании антигена vWF; нормальная мультимерная структура vWF
2N		Снижение аффинности к FVIII
3	5	Практически полное отсутствие vWF с низкой активностью FVIII

По данным клинических рекомендаций общества гематологов, разработанных в 2018 году и одобренные МЗ РФ, для уточнения диагноза рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования [4]. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий. Первым этапом лабораторной диагностики рекомендуется проведение коагулологического скрининга. Для верификации диагноза БВ рекомендуется проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических исследований: соотношение vWF:RCo/vWF:Ag (обязательно); FVIII:C (обязательно), уровень RIPA в двух концентрациях ристомидина (для уточнения типа БВ); анализ мультимеров vWF (в неясных случаях). [5].

**Цель исследования.** Провести наблюдательное эпидемиологическое исследование в некоторых субъектах РФ и сопоставить данные эпидемиологического наблюдения по болезни Виллебранда с данными, получаемых из региональных МИАЦ.

**Задачи исследования.** На основе специально разработанной анкеты провести опрос региональных внештатных ГС по рутинной практике диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда, а также распределению по типам заболевания.

**Материалы и методы.** Проведен опрос 25 региональных внештатных главных специалистов по гематологии по разработанной анкете, представленной в таблице 2. Параллельно сделан запрос в региональные МИАЦ с целью получения сведений о количестве пациентов с гемофилией, D66 - D68.

Анкета по болезни Виллебранда (см. табл. 2) содержала следующие вопросы: количество пациентов по типам заболевания и без определения типа, количество пациентов, находящихся на терапии или под наблюдением, количество пациентов, находящихся на терапии FVIII+vWF в режиме «профилактики» и в режиме «по требованию».

**Таблица 2**

Вопросы анкеты по болезни Виллебранда

<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
		<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
<i>Терапия и/или наблюдение</i>							
FVIII+vWF Профилактика	FVIII+vWF По требованию		Другие препараты		Только наблюдение		

В таблице 3 представлены набор лабораторных исследований, которые могут позволить врачам – гематологам осуществлять второй этап диагностического алгоритма с детализацией на типы и подтипы заболевания. Данный набор лабораторных исследований включен в полном объёме, в клинические рекомендации по диагностике и лечению БВ, одобренные Минздравом России.

**Таблица 3**

Диагностические возможности региона для постановки типа болезни Виллебранда.

Проводит ли <b>лаборатория вашего учреждения</b> следующие анализы:
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag
Активность FVIII (FVIII:C)
RIPA
Высокомолекулярные мультимеры vWF

**Обсуждение результатов.** Запрос из ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России был разослан в 25 региональных МЗ субъектов. В результате опроса получены данные из 13 региональных МИАЦ и только 6 внештатных специалистов прислали расширенные данные по диагностическим возможностям региона и количеству наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда.

Как видно из представленных данных нам удалось собрать данные из 13 регионов, в которых наблюдаются 2 774 пациента гемофилией, из них 1 396 пациентов с гемофилией А, включая 155 пациентов с ингибиторной формой заболевания, считающаяся самой неблагоприятной и трудно купируемой. Болезнь Виллебранда диагностирована у 1 074 пациентов.

Регионы, которые предоставили расширенную информацию по анкете (см. таблицу 2), следующие: Ростовская область, Тюменская область, Тверская область, Москва (только взрослые), Омск, Крым и Кемеровская область.

**Таблица 4**

Регионы, предоставившие информацию по наблюдаемым пациентам с болезнью Виллебранда по данным МИАЦ (в абс.числе)

	<i>Гемофилия</i>	<i>Гемофилия А</i>	<i>в т.ч. ингибиторная форма</i>	<i>Болезнь Виллебранда</i>
Московская область	480	231	36	216
Ленинградская область	129	72	30	48
Псковская область	60	21	0	36
Краснодарский край	411	235	6	115
Астраханская область	81	64	0	3
Республика Марий Эл	81	73	3	1
Республика Татарстан	488	203	37	196
Самарская область	335	108	0	211
Курганская область	51	21	21	4
Тюменская область без автономного округа	82	4	3	78
Челябинская область	264	180	4	60
Иркутская область	188	114	5	58
Кемеровская область	124	70	10	48
Итого	2 774	1396	155	1 074

**Таблица 5**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда в Ростовской области по итогам 2019 года ( в абс.числе)

<i>Возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Дети младше 6 лет	1	1	
Дети 6-12 лет	2		2
Дети 12 - 17 лет	5	3	2
Пациенты 18 и старше	24	3	21

Итого	32	7	25
-------	----	---	----

В Ростовской области под наблюдением с диагнозом БВ находится 32 пациента, из них 24 – взрослые и 8 детей, мужчин - 7, женщин - 25.

**Таблица 6**

Распределение пациентов болезнью Виллебранда по типам заболевания в Ростовской области ( в абс.числе)

Тип/возраст	Диагноз БВ без определения типа	I тип	II тип					III тип
			II A	II B	II M	II N	II тип без подтипа	
Дети младше 6 лет	1							
Дети 6-12 лет	2							
Дети 12 - 17 лет	5							
Пациенты 18 и старше	6	9						6
Итого	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>

Большинство пациентов БВ - 14 в Ростовской области наблюдаются без определения типа, I типа – 9 пациентов, III типа – 6 пациентов и отсутствуют пациенты II типа, итого пациентов с подтипом заболевания – 29.

**Таблица 7**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии в Ростовской области ( в абс.числе)

Возраст	Терапия и/или наблюдение			
	FVIII+vWF Профилактика	FVIII+vWF По требованию	Другие препараты	Только наблюдение
Дети младше 6 лет		1		
Дети 6-12 лет	2			
Дети 12 - 17 лет	3	2		
Пациенты 18 и старше	5	13		6



Итого	10	16	0	6
-------	----	----	---	---

Из 32 пациентов, которые наблюдаются с диагнозом БВ в регионе, 6 находятся только под динамическим наблюдением и требуют терапии. Из оставшихся 26 пациентов 10 получают лечебный комплекс FVIII+vWF в режиме «профилактика», т.е. на постоянной основе, а 16 пациентов получают терапию «по требованию», т.е. в момент наступления кровотечений.

**Таблица 8**

Лабораторные возможности Ростовской области для проведения второго  
 диагностического этапа

<i>Лабораторная диагностика</i>		
Проводит ли лаборатория вашего учреждения следующие анализы:	Да	Нет
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)	✓	
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)		✓
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)		✓
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag		✓
Активность FVIII (FVIII:C)		✓
RIPA		✓
Высокомолекулярные мультимеры vWF		✓

Лабораторные исследования, которые необходимы для постановки детального диагноза БВ, представлены в таблице 8. В Ростовской области доступен только один вид исследования – это ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo), что явно не достаточно для полноценной диагностики и типирования заболевания.

Всего на территории **Тюменской области** наблюдается 17 пациентов с болезнью Виллебранда, из них 7 детей и 10 взрослых, пациентов мужского пола – 7, женщин -10 (см. таб. 9).

**Таблица 9**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда в Тюменской области по итогам 2019 года ( в абс.числе)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Дети младше 6 лет	1	1	0
Дети 6-12 лет	2	2	0
Дети 12 - 17 лет	4	1	3
Пациенты 18 и старше	10	3	7
Итого	17	7	10

**Таблица 10**

Распределение пациентов болезнью Виллебранда по типам заболевания в Тюменской области ( в абс.числе)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
			<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
Дети младше 6 лет	1							
Дети 6-12 лет	2							
Дети 12 - 17 лет	3					1		
Пациенты 18 и старше	10					1		
Итого	16	0	0	0	0	0	2	0

Как видно из представленных данных, только у двух пациентов поставлен тип заболевания, это второй тип. Остальные пациенты наблюдаются без определения подтипа (см. табл. 10).

11 пациентов, из них 1 ребенок младше 6 лет, двое детей в возрасте 12-17 лет и 8 взрослых получают терапию по схеме FVIII+vWF в профилактическом режиме, т.е. на постоянной основе, 6 пациентов: четверо детей и 2 взрослых, получают тот же комплекс в

режиме «По требованию», что означает введение препаратов только при возникновении кровотечения (см. табл. 11).

**Таблица 11**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии в Тюменской области ( в абс. числах)

Тип/возраст	Терапия и/или наблюдение			
	FVIII+vWF Профилактика	FVIII+vWF По требованию	Другие препараты	Только наблюдение
Дети младше 6 лет	1			
Дети 6-12 лет	0	2		
Дети 12 - 17 лет	2	2		
Пациенты 18 и старше	8	2		
Итого	11	6	0	0

Для детальной постановки диагноза в Тюменской области возможно проведение только одного вида исследования, а именно - активность FVIII (FVIII:C), что представлено в таблице 12.

**Таблица 12**

Лабораторные возможности Тюменской области для проведения второго диагностического этапа

<i>Лабораторная диагностика</i>		
Проводит ли лаборатория вашего учреждения следующие анализы:	Да	Нет
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)		v
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)		v
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)		v
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag		v
Активность FVIII (FVIII:C)	v	
RIPA		v
Высокомолекулярные мультимеры vWF		v

На территории **Тверской области** наблюдаются 6 детей с установленным диагнозом болезнь Виллебранда, из них трое мальчиков и три девочки. Данных по пациентам взрослого возраста регионом представлено не было.

**Таблица 13**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда в Тверской области по итогам 2019 года ( в абс.числе)

<i>Возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Дети младше 6 лет	0		
Дети 6-12 лет	4	2	2
Дети 12 - 17 лет	2	1	1
Пациенты 18 и старше			
Итого	6	3	3

**Таблица 14**

Распределение пациентов болезнью Виллебранда по типам заболевания в Тверской области ( в абс.числе)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
				<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
Дети младше 6 лет	0								
Дети 6-12 лет	4								
Дети 12 - 17 лет	2								
Пациенты 18 и старше									
Итого	6	0	0	0	0	0	0	0	0

Как видно из представленных данных, распределения по типам и подтипам заболевания в регионе не представлено, вероятно, это связано с полным отсутствием лабораторных возможностей государственных медицинских учреждений (см. таб. 14 и 16).

Все дети с диагнозом БВ получают терапию FVIII+vWF в режиме «по требованию», т.е. по факту возникновения кровотечения.

**Таблица 15**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии  
 в Тверской области ( в абс.числах)

Возраст	Всего	Терапия и/или наблюдение			
		<i>FVIII+vWF</i> Профилактика	<i>FVIII+vWF</i> По требованию	Другие препараты	Только наблюдение
Дети младше 6 лет	0				
Дети 6-12 лет	4		4		
Дети 12 - 17 лет	2		2		
Пациенты 18 и старше					
Итого	6	0	6	0	0

**Таблица 16**

Лабораторные возможности Тверской области для проведения второго  
 диагностического этапа ( в абс.числах)

Лабораторная диагностика	Да	Нет
	Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)	
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)		√
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)		√
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag		√
Активность FVIII (FVIII:C)		√
RIPA		√
Высокомолекулярные мультимеры vWF		√

В Республике Крым наблюдаются 12 пациентов с поставленным диагнозом болезнь Виллебранда, из них 4 мужчин и 8 женщин, детей – 1.

**Таблица 17**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда  
 в Республике Крым по итогам 2019 года ( в абс.числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Дети младше 6 лет			
Дети 6-12 лет	1	1	
Дети 12 - 17 лет			
Пациенты 18 и старше	11	3	8
Итого	12	4	8

**Таблица 18**

Распределение пациентов болезнью Виллебранда по типам заболевания  
 в Республике Крым ( в абс.числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
			<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
Дети младше 6 лет								
Дети 6-12 лет	1							
Дети 12 - 17 лет								
Пациенты 18 и старше	6	2					3	
Итого	7	2	0	0	0	0	3	0

Без определения типа заболевания наблюдается 7 пациентов, 1 тип у 2 пациентов и у 3 пациентов определен 2 тип заболевания.

**Таблица 19**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии  
 в Республике Крым ( в абс.числах)

Тип/возраст	Терапия и/или наблюдение			
	<i>FVIII+vWF</i> Профилактика	<i>FVIII+vWF</i> По требованию	Другие препараты	Только наблюдение
Дети младше 6 лет				
Дети 6-12 лет	1			
Дети 12 - 17 лет				
Пациенты 18 и старше	11			
Итого	12	0	0	0

Все 12 пациентов находятся на терапии FVIII+vWF в режиме профилактики.

**Таблица 20**

Лабораторные возможности Республике Крым для проведения второго  
 диагностического этапа

Лабораторная диагностика	Да	Нет
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)	√	
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)		√
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)		√
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag		√
Активность FVIII (FVIII:C)	√	
RIPA		√
Высокомолекулярные мультимеры vWF		√

В республике Крым лабораторная диагностика БВ представлена двумя анализами: ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo) и активность FVIII (FVIII:C).

На территории **Кемеровской области** под наблюдением находится 33 пациента, из них 16 мужчин и 17 женщин. Детей от 0 до 5 лет – 3 пациента, от 6-12 лет – 9 пациентов и 15 взрослых старше 18 лет.

**Таблица 21**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда в Кемеровской области по итогам 2019 года ( в абс.числе)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Дети младше 6 лет	3	2	1
Дети 6-12 лет	9	5	4
Дети 12 - 17 лет	6	4	2
Пациенты 18 и старше	15	5	10
Итого	33	16	17

**Таблица 22**

Распределение пациентов болезнью Виллебранда по типам заболевания в Кемеровской области ( в абс.числе)

<i>Возраст</i>	<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
			<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
Дети младше 6 лет		3						
Дети 6-12 лет		9						
Дети 12 - 17 лет		6						
Пациенты 18 и старше		15						
Итого	0	33	0	0	0	0	0	0

Все 33 пациента имеют 1 тип заболевания и находятся на терапии FVIII+vWF в режиме по требованию (см. таб. 22 и 23).



**Таблица 23**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии  
 в Кемеровской области ( в абс. числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Терапия и/или наблюдение</i>			
	<i>FVIII+vWF Профилактика</i>	<i>FVIII+vWF По требованию</i>	<i>Другие препараты</i>	<i>Только наблюдение</i>
Дети младше 6 лет		3		
Дети 6-12 лет		9		
Дети 12 - 17 лет		6		
Пациенты 18 и старше		15		
Итого	0	33	0	0

Диагностические возможности в субъекте представлены тремя анализами: ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo), коллаген-связывающая активность (vWF:CB) и активность FVIII (FVIII:C).

**Таблица 24**

Лабораторные возможности Кемеровской области для проведения второго  
 диагностического этапа

<i>Лабораторная диагностика</i>	Да	Нет
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)	√	
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)		√
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)	√	
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag		√
Активность FVIII (FVIII:C)	√	
RIPA		√
Высокомолекулярные мультимеры vWF		√

На территории Омской области наблюдается 17 пациентов с диагнозом болезнь Виллебранда.

**Таблица 25**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда в Омской области по итогам 2019 года ( в абс. числах)

<i>Возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
Пациенты 18 и старше	17	3	14
Итого	17	3	14

Все пациенты взрослые, старше 18 лет, из них 3 (18%) – мужчины и 14 (82%) - женщины. Средний возраст пациентов 40 лет, по тяжести заболеванию – большинство имеют лёгкую степень, и только 4 пациента – среднюю степень тяжести заболевания.

**Таблица 26**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии в Омской области ( в абс. числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Диагноз БВ без определения типа</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>					<i>III тип</i>
			<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>	<i>II тип без подтипа</i>	
Дети младше 6 лет								
Дети 6-12 лет								
Дети 12 - 17 лет								
Пациенты 18 и старше								
Итого	0	0	0	0	0	0	0	0

Не смотря на лабораторные возможности региона ни у одного пациента не определен тип заболевания (см. таб. 26).

По итогам представленных данных (см. таб. 27) мы видим, что терапию получают только пациенты, находящиеся в состоянии средней тяжести, т.е. 23%, остальные 77% пациентов не нуждаются в терапии, и находятся под наблюдением у специалистов.

**Таблица 27**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по видам терапии  
 в Омской области ( в абс.числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Терапия и/или наблюдение</i>			
	<i>FVIII+vWF Профилактика</i>	<i>FVIII+vWF По требованию</i>	<i>Другие препараты</i>	<i>Только наблюдение</i>
Дети младше 6 лет				
Дети 6-12 лет				
Дети 12 - 17 лет				
Пациенты 18 и старше	1	2	1	13
Итого	1	2	1	13

**Таблица 28**

Лекарственные препараты, которые получают пациенты БВ в Омской области ( в абс.числах)

<i>Терапия выбора</i>		<i>n</i>
<b>Концентрат комплекса vWF/FVIII</b>	<b>Гемате II</b>	1
	<b>Вилате</b>	1
DDAVP (десмопрессина ацетат)		
Эстрогены		
Фибринолитические средства		
<b>Концентрат фактора свертывания VIII</b>		1

1 пациент получает препарат Гемате II, 1 – Вилате и 1 пациент - концентрат фактора свертывания VIII

**Таблица 29**

Лабораторные возможности Омской области для проведения второго диагностического этапа

<i>Лабораторная диагностика</i>		
	Да	Нет
Ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo)	√	
Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag)	√	
Коллаген-связывающая активность (vWF:CB)	√	
Отношение vWF:RCo к vWF:Ag	√	
Активность FVIII (FVIII:C)	√	
RIPA	√	
Высокомолекулярные мультимеры vWF	√	

В городе Москва под наблюдением находится 175 пациентов БВ, что представлено в таблице 30.

**Таблица 30**

Количество наблюдаемых пациентов с болезнью Виллебранда  
 в Москве по итогам 2019 года ( в абс.числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
0-12 лет			
13 - 17 лет			
18 и старше	175	38	137

По данным службы главного внештатного гематолога, из 175 - 38 (22%) мужчин и 137 (78%) женщин.

**Таблица 31**

Распределение пациентов, наблюдаемых в Москве,  
 по типам заболевания ( в абс.числах)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>I тип</i>	<i>II тип</i>				<i>III тип, вкл. Ингиб.</i>	<i>Тип не определен</i>
			<i>II A</i>	<i>II B</i>	<i>II M</i>	<i>II N</i>		
0-12 лет								
13 - 17 лет								
18 и старше	175	127	19				29	

127 (74%) пациентов имеют 1 тип заболевания, 19 пациентов (11%) – 2 тип заболевания и 29 (17%) пациентов – 3 тип заболевания, включая ингибиторную форму. Необходимо отдельно отметить, что разделение второго типа по подтипам не проводится даже в столице.

Анализируя лечение наблюдаемых пациентов необходимо отметить, что 46% пациентов не нуждаются в терапии в настоящий момент времени, но находятся под наблюдением, Из оставшихся 96 пациентов (54%) : 8,2% пациентов находятся на терапии в

режиме профилактики, 48% получают терапию по мере возникновения кровотечения, т.е. по требованию.

**Таблица 32**

Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по типам терапии  
 в Москве ( в абс.числе)

<i>Тип/возраст</i>	<i>Всего</i>	<i>Терапия</i>		
		<i>FVIII+vWF</i>	<i>FVIII+vWF</i>	<i>Только наблюдение</i>
		<i>Профилактика</i>	<i>По требованию</i>	
0-12 лет				
13 - 17 лет				
18 и старше	175	14	82	79

Лабораторные методы диагностики болезни Виллебранда в Москве доступны только в МНИЦ Гематологии, на уровне города доступно только исследование коагулограммы.

**Выводы.**

1. Регистрация пациентов болезнью Виллебранда в России имеет несколько ограничений.
2. Лабораторная диагностика, которая необходима для постановки диагноза, согласно клиническим рекомендациям Минздравом России, присутствует не во всех регионах.
3. В результате опроса главных внештатных специалистов из 6 субъектов нам удалось собрать данные по 292 пациентам болезнью Виллебранда.
4. Из 292 пациентов только 78 мужчины и 214 женщины, 190 пациентов наблюдаются без определения типа заболевания, 63 пациента имеют 1 тип, 2 тип у 19 пациентов и 20 пациентам диагностирован 3 тип заболевания.
5. Ни один субъект не проводит диагностику по подтипам второго типа заболевания, который в ближайшее время обогатится патогенетическим видом лекарственной терапии.
6. 258 пациентов получают терапию в различных режимах: «профилактика» или «по требованию», 33 пациента находятся только под динамическим наблюдением специалистов.

**Список литературы**

1. Руководство по гематологии в 3 томах. Под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005
2. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии: монография. Под ред. И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017

3. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood* 2014; 23:4037—4044
4. 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; 32:515—521
5. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. 2018

### References

1. Rukovodstvo po gematologii v 3 tomah. [Guide to Hematology in 3 volumes] Pod red. A. I. Vorob'eva. M.: N'yudiamed, 2005. (in Russian)
2. Osnovy klinicheskoy gemostaziologii i gemoreologii: monografiya. [Fundamentals of clinical hemostasiology and hemorheology: monograph] Pod red. I. L. Davydkina, A. P. Momota, N. I. Zozuli, E. V. Rojtmana. Samara: OOO IPK «Samarskaya Guberniya», 2017. (in Russian)
3. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood* 2014; 23:4037—4044
4. 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; 32:515—521
5. Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike bolezni Villebranda 2018 [National hematology society. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Willebrand's disease 2018] (in Russian)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Сведения об авторах

**Зеленова Ольга Владимировна** - доктор медицинских наук, заведующая отделением клинико-экономической оценки медицинских технологий здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X

**Абрамов Сергей Иванович** – главный специалист отделения медицинской статистики, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.,  
e-mail: abramov@mednet.ru, SPIN-код: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

**Оськов Юрий Иванович** – заведующий отделением статистики специализированных служб, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.  
e-mail: oskovyi@mail.ru

**Ильясов Ризван Казимович**, Заведующий отделением гематологии и химиотерапии, Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Беспалова, 49 А  
e-mail: ridvan@list.ru ORCID 0000-0003-0626-697X

**Птушкин Вадим Вадимович**, д.м.н., профессор, Главный внештатный специалист гематолог ДЗМ, Заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.5, корп.1. e-mail: vadimvadim@inbox.ru  
ORCID: 0000-0002-9368-6050

**Асланян Карапет Суренович** — директор центра детской онкологии и гематологии ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» г. Ростова-на-Дону, главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Ростовской области.

**Шамрай Владимир. Степанович.**, заведующий отделением гематологии, Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ»). 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, 170. E-mail: vladimir.shamrai@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3254-4788

**Бабаева Татьяна Николаевна:** гематолог, гемостазиолог, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей НГМУ. Новосибирск, ул. Пермитина, 24.  
e-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7500-2831

**Кириллова Елена Геннадьевна**, зав.отд.гематологии и химиотерапии БУЗОО " ОКБ", главный гематолог Омской области. г. Омск, ул. Березовая, 3644003, e-mail: keg62@bk.ru

**Меньшакова Светлана Николаевна**, Заведующая отделением, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Тверской области, заслуженный врач РФ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Областная клиническая больница» , г.Тверь, Петербургское шоссе, 105. e-mail gemmatolog@gmail.com

**Косинова Марина Владимировна** Заведующая отделением гематологии и химиотерапии Заместитель главного врача по терапевтической помощи, Главный специалист гематолог ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», 650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22. e-mail: mvkosinova@yandex.ru.  
ORCID 0000-0001-6793-6493

#### **Information about authors**

**Zelenova Olga Vladimirovna** - MD, PhD, Head of Health Technology Assessment Department Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Russia, Moscow, Dobrolubova str, 11, 127254, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X

**Abramov Sergey Ivanovich** - Chief specialist of the Department of medical statistics, Central Research Institute of healthcare organization and Informatization, Ministry of health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, E-mail: abramov@mrdnet.ru, SPIN code: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

**Oskov Yuri Ivanovich** -head of the Department of statistics of specialized services, Federal state budgetary institution "Central Research Institute of healthcare organization and Informatization", Ministry of health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia.  
e-mail: oskovyi@mail.ru

**Ilyasov Rizvan Kazimovich**, Head of the Department of Hematology and chemotherapy, V. M. Efetov Crimean Republican oncological clinical dispensary, 49A Bespalova str., Simferopol, Republic of Crimea. ridvan@list.ru ORCID 0000-0003-0626-697X

**Ptushkin Vadim Vadimovich**, MD, Professor, Chief freelance specialist hematologist DZM, Deputy chief physician for Hematology of the state medical INSTITUTION "Botkin state clinical hospital DZM", Moscow, 2nd Botkin passage, 5, bldg.1. E-mail: vadimvadim@inbox.ru  
ORCID: 0000-0002-9368-6050

**Aslanyan Karapet Surenovich**-Director of the center of pediatric Oncology and Hematology of the regional children's clinical hospital of Rostov-on-don, chief freelance pediatric hematologist of the Ministry of health of the Rostov region.

**Shamray Vladimir. Stepanovich**, head of the Department of Hematology, State budgetary institution of the Rostov region " Rostov regional clinical hospital "(GBU RO "ROKB"). 344015, Rostov-on-don, Western residential area, Blagodatnaya str., 170. E-mail: vladimir.shamrai@bk.ru.  
ORCID: 0000-0002-3254-4788

**Babaeva Tatyana Nikolaevna**: hematologist, hemostasiologist, PhD, assistant of the Department of therapy, Hematology and Transfusiology of the faculty of advanced training and professional retraining of NSMU doctors. Novosibirsk, permitina str., 24. E-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru.  
ORCID: 0000-0002-7500-2831

**Kirillova Elena Gennadievna**, head of the Department of Hematology and chemotherapy of "OKB", chief hematologist of the Omsk region. Omsk, Berezovaya str., 3644003,  
e-mail: keg62@bk.ru

**Menshakova Svetlana N.**, head of the Department, chief freelance hematologist of the Ministry of health of the Tver region, honored doctor of the Russian Federation state budgetary health institution of the Tver region "Regional clinical hospital", Tver, Peterburgskoe shosse, 105.  
e-mail gemmatolog@gmail.com

**Kosinova Marina V.** Head of the Department of Hematology and chemotherapy Deputy chief physician for therapeutic care, Chief specialist hematologist GAU KO " Kemerovo regional clinical hospital named after S. V. Belyaev» 22 Oktyabrsky Ave., Kemerovo, 650061.  
e-mail:mvkosinova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6793-6493

Статья получена: 10.10.2020 г.  
Принята к публикации: 15.12.2020 г.