

# ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАРУШЕНИЯ СВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА С КОЛЛАГЕНОМ I и III ТИПОВ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА I-ГО ТИПА

Колосков А. В.<sup>1\*</sup>, Васильева М. Ю.<sup>1</sup>, Филиппова О. И.<sup>1</sup>, Чернова Е. В.<sup>1</sup>, Беляева Е. Л.<sup>1</sup>, Марченко В. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** При болезни Виллебранда (БВ) наряду с количественными характеристиками фактора Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) внимание уделяется его качественным характеристикам.

**Цель** — оценка частоты встречаемости нарушений vWF с помощью тест систем, содержащих коллаген I и III типа (vWF collagen binding activity vWF:CB type I — vWF:CBAI и type III — vWF:CBAIII), у женщин с диагностированной БВ I-го типа и диагностических возможностей этих тестов.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 224 женщины с ранее диагностированной БВ I-го типа. В образце венозной крови выполнялись исследования: антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag), vWF:CBAI, vWF:CBAIII. Контрольную группу составили 80 здоровых женщин-доноров крови.

**Результаты.** У лиц контрольной группы значения показателей vWF:CBAI и vWF:CBAIII не выходили за пределы референсных интервалов. Снижение vWF:CBAI было выявлено у 133 (59,4 %) больных, vWF:CBAIII — у 26 (11,6 %) больных. Изолированное снижение vWF:CBAI было выявлено у 87 (38,8 %) больных.

**Заключение.** Исследование vWF:CBAI и vWF:CBAIII представляется полезным в качестве дополнительного диагностического теста, позволяющего улучшить разграничение здоровых лиц и лиц с БВ.

**Ключевые слова:** фактор Виллебранда, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, болезнь Виллебранда

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Колосков А.В., Васильева М.Ю., Филиппова О.И., Чернова Е.В., Беляева Е.Л., Марченко В.Н. Частота встречаемости нарушения связывающей способности фактора фон Виллебранда с коллагеном I и III типов у больных болезнью Виллебранда I-го типа. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 62–69. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69>

# THE INCIDENCE OF IMPAIRED BINDING CAPACITY OF VON WILLEBRAND FACTOR TO COLLAGEN TYPES I AND III IN PATIENTS WITH TYPE 1 VON WILLEBRAND DISEASE

Koloskov A. V.<sup>1\*</sup>, Vasileva M. Yu.<sup>1</sup>, Philippova O. I.<sup>1</sup>, Chernova E. V.<sup>1</sup>, Beliaeva E. L.<sup>1</sup>, Marchenko V. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Along with the quantitative characteristics of the von Willebrand factor (vWF), more attention is paid to its qualitative characteristics in patients with von Willebrand disease (vWD).

**Aim** — to evaluate the frequency of vWF binding capacity disorders with type I collagen (vWF:CBAI) and type III collagen (vWF:CBAIII) in patients diagnosed with type 1 vWD and the diagnostic capabilities of these tests.

**Material and methods.** The prospective study included 224 female patients with previously diagnosed vWD type 1. The following tests were performed in the venous blood sample: von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), vWF:CBAI, vWF:CBAIII. The control group consisted of 80 healthy female blood donors.

**Results.** In the control group, the values of vWF:CBAI and vWF:CBAIII did not exceed the reference intervals. A decrease in vWF:CBAI was detected in 133 (59.4 %) patients and vWF:CBAIII in 26 (11.6 %) patients. An isolated decrease in vWF:CBAI was detected in 87 (38.8 %) patients. An isolated decrease in vWF:CBAIII was less common — in 6 (2.7 %) patients.

**Conclusion.** The study of vWF:CBAI and vWF:CBAIII appears to be useful as an additional diagnostic test to improve the distinction between healthy individuals and those with VWD.

**Keywords:** von Willebrand factor, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, von Willebrand disease

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Koloskov A.V., Vasileva M.Yu., Philippova O.I., Chernova E.V., Beliaeva E.L., Marchenko V.N. The incidence of impaired binding capacity of von Willebrand factor to collagen types I and III in patients with type 1 von Willebrand disease. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 62–69 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69>

## Введение

Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенное геморрагическое заболевание свертывающей системы крови. Проявления геморрагического диатеза при БВ чрезвычайно полиморфны — от единичных петехий до внезапно возникающего сильного кровотечения. Широкая вариабельность частоты возникновения и выраженности геморрагических проявлений зависит от уникальных свойств фактора Виллебранда (von Willebrand factor, vWF). vWF обладает широким спектром функциональной активности. Он принимает участие в реализации механизмов адгезии тромбоцитов, стабилизирует фактор свертывания VIII (FVIII),

обеспечивая его физиологический клиренс, а также связывается с коллагеном при повреждении эндотелиальной выстилки сосуда. Фиксация мультимера vWF к коллагену и тромбоцитам в месте повреждения сосудистой стенки инициирует его переход под воздействием силы сдвига жидкости (крови) в открытую (нитевидную) конформацию, обеспечивающую максимальную гемостатическую эффективность этого адгезивного белка [1].

Различные качественные дефекты vWF (нарушение взаимодействия с тромбоцитами, парциальный дефицит мультимеров высокой молекулярной массы), а также снижение способности связываться с FVIII лежат

в основе патогенеза БВ 2-го типа. При более распространенном 1-м типе БВ, обусловленном умеренным количественным дефицитом vWF, проявления клинически значимого геморрагического диатеза наблюдаются при снижении концентрации антигена vWF (vWF:Ag) менее 30 %. Тем не менее кровотечение может возникать и у лиц с концентрацией vWF:Ag, находящейся в диапазоне 30–50 % [2]. Однако и более высокие концентрации vWF:Ag у больных БВ не исключают развитие геморрагического диатеза, хотя при этом риск тяжелого кровотечения значительно меньше. Это свидетельствует о том, что в основе геморрагических проявлений у больных БВ 1-го типа лежит не только количественный дефицит vWF (или его мультимеров), но и изменения его функциональных характеристик. При этом ускорение клиренса FVIII и, как следствие, уменьшение количества этого фактора в кровотоке у больных БВ 1-го типа, может рассматриваться не только с точки зрения количественного дефицита vWF, но и с позиции качественного дефекта — нарушения функции стабилизатора по отношению к FVIII [3–5].

В последние годы широко используются коммерческие тесты для исследования связывающей способности vWF с коллагеном. Рядом лабораторий эти тесты используются с целью улучшить диагностику и дифференциальную диагностику типов и подтипов БВ [6, 7].

Тест коллаген-связывающей способности vWF (vWF collagen binding activity, vWF:CB) позволяет исследовать адгезивные характеристики vWF — возможность фиксироваться к коллагену, используя специфичные коллаген-связывающие домены. При соответствующей оптимизации тест преимущественно оценивает связывание с коллагеном мультимеров vWF высокой молекулярной массы. Показано, что уменьшение vWF:CB отражает уменьшение количества мультимеров высокой молекулярной массы в исследуемом образце [8, 9]. Для оценки vWF:CB используют тест-системы, содержащие коллаген I и III типов (vWF:CBAI и vWF:CBAIII) в различных пропорциях. Клиническая целесообразность данного теста рассматривается в плоскости проведения дифференциального диагноза между БВ 1-го и 2-го типа, то есть, в известной степени, выполняет ту же задачу, что и исследование ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo). Тем не менее, высказано мнение, что тест vWF:CB не является альтернативой исследованию vWF:RCo, но может использоваться в дополнение к последнему для расширения диагностической панели [6]. Опубликованы лишь единичные работы, посвященные изучению роли коллагена различных типов в гемостазе и возможного клинико-диагностического значения тестов, основанных на определении vWF:CB с различными типами коллагена [10–12].

**Целью** настоящего исследования явилась оценка частоты встречаемости нарушений vWF:CBAI и vWF:CBAIII у женщин с диагностированной БВ 1-го типа и диагностических возможностей этих тестов.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с 1 августа по 30 ноября 2019 г. на базе амбулаторно-консультативного отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26». В проспективное исследование были включены 224 женщины с ранее диагностированной БВ 1-го типа. Для верификации диагноза использовали диагностические рекомендации, принятые в Российской Федерации [13].

Для оценки специфичности тестов vWF:CBAI и vWF:CBAIII были обследованы 80 здоровых женщин-доноров крови (контрольная группа) отделения переливания крови СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», при обследовании которых использовали апробированный ранее опросник для выявления возможных признаков чрезмерной кровоточивости [14]. В исследование были включены только лица, давшие отрицательные ответы по всем пунктам опросника.

При включении в исследование все больные и участницы контрольной группы подписали добровольное информированное согласие. Перед проведением исследования получено положительное заключение локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (протокол № 3 от 24 июля 2019 г.).

В рамках исследования выполняли забор крови из периферической вены с последующим изучением показателей: vWF:Ag, FVIII:C, vWF:RCo. Исследования образцов крови выполняли на автоматическом коагулометре «Elite PRO» (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов «HemosilL» (Instrumentation Laboratory, США). В этих же образцах на иммуноферментном анализаторе «Tecan Infinite F50» (Tecan, Австрия) с использованием реагентов Technoclone (Technoclone GmbH, Австрия) выполняли исследования vWF:CBAI и vWF:CBAIII. Для оценки результатов использовали референсные интервалы, рекомендованные производителями тест-систем: vWF:Ag — 50–160 %, FVIII:C — 50–150 %, vWF:RCo — 50–160 %, vWF:CBAI — 0,6–1,3 Ед./мл и vWF:CBAIII — 0,4–2,5 Ед./мл.

При выполнении анализа полученных результатов больных разделяли на группы по признаку снижения изучаемых показателей ниже границы референсного интервала.

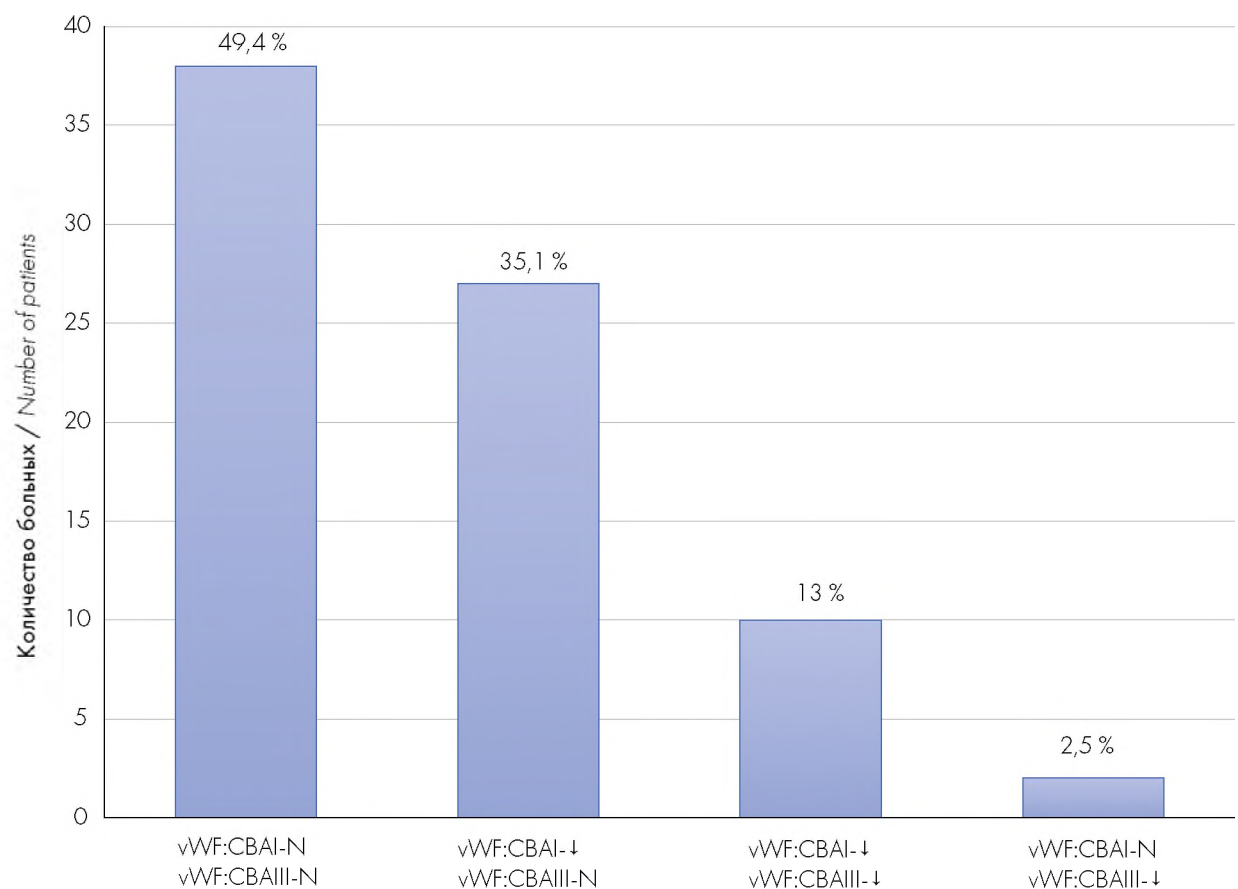
**Статистический анализ.** Полученные результаты представлены в виде средних значений с ошибкой репрезентативности. Статистический анализ выполняли с использованием пакетов «Statistica for Windows, 10.0» (StatSoft Inc., США).

## Результаты

При изучении женщин с ранее диагностированной БВ I-го типа выявлена значительная вариабельность в сочетании количественных и качественных лабораторных характеристик vWF. Снижение vWF:СВАI было выявлено у 133 (59,4 %) больных, а снижение vWF:СВАIII отмечалось у 26 (11,6 %) больных. Уменьшение концентрации vWF:Ag ниже границы референсного интервала имело место у 77 (34,4 %) больных и находилось в диапазоне от 10 до 48 % (среднее —  $35,4 \pm 2,3$  %). Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у 38 (49,4 %) больных со снижением концентрации vWF:Ag при концентрации vWF:Ag от 14 до 48,4 % (среднее —  $38,5 \pm 1,4$  %) значения показателей vWF:СВАI и vWF:СВАIII не выходили за нижнюю границу референсных интервалов (vWF:СВАI — от 0,6 до 3,64 Ед./мл, среднее —  $1,09 \pm 0,09$  Ед./мл; vWF:СВАIII — от 0,4 до 3,24 Ед./мл, среднее —  $1,18 \pm 0,11$  Ед./мл). В 27 наблюдениях (35,1 % от числа больных со снижением концентрации vWF:Ag) наряду со снижением концентрации vWF:Ag от 10 до 48 % (среднее —  $35,4 \pm 2,2$  %) также наблюдалось снижение vWF:СВАI ниже границы референсного интервала,

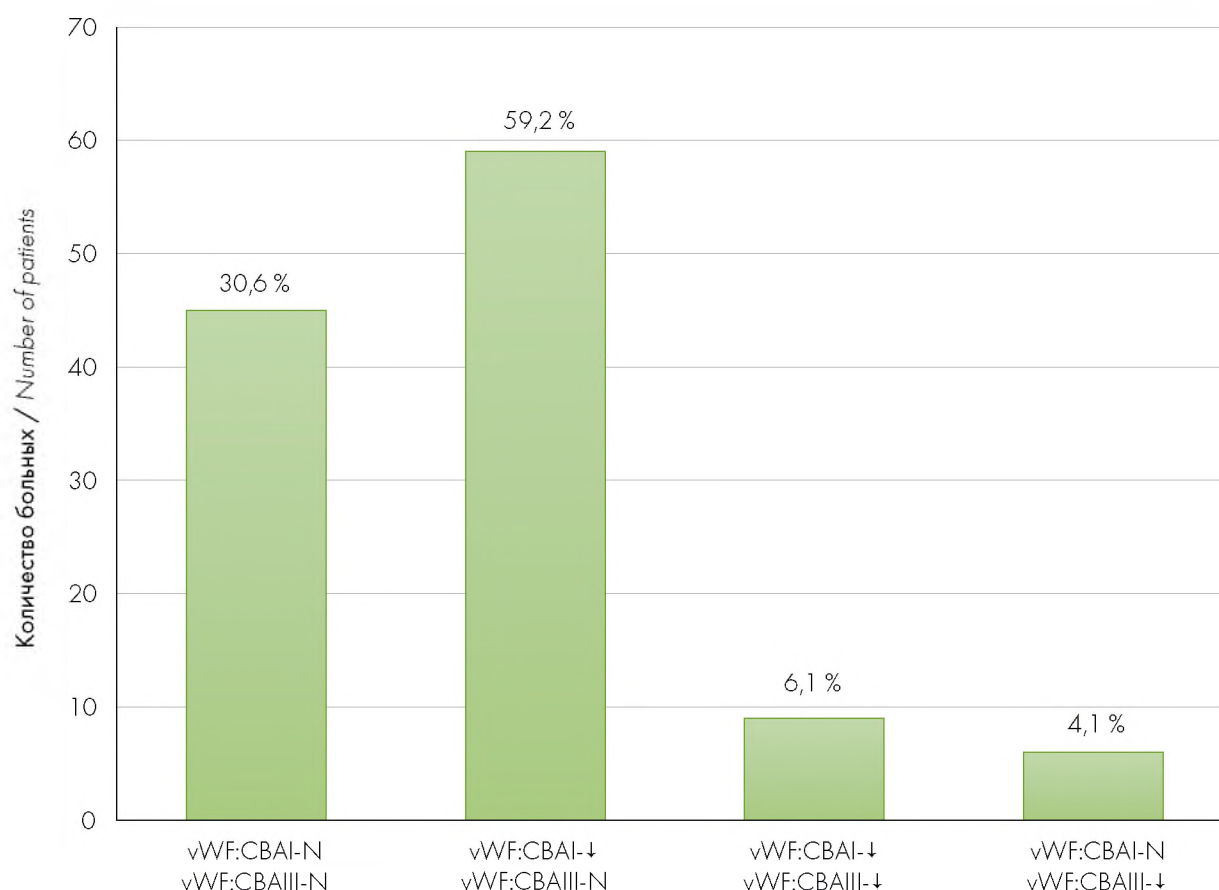
которое находилось в диапазоне от 0,2 до 0,59 Ед./мл (среднее —  $0,4 \pm 0,03$  Ед./мл), в то время как показатель vWF:СВАIII не выходил за нижнюю границу референсного интервала (минимально — 0,4 Ед./мл, максимально — 2,27 Ед./мл, среднее —  $0,89 \pm 0,11$  Ед./мл). У 10 (13 %) больных уменьшение концентрации vWF:Ag ниже границы референсного интервала от 17,5 до 43 % (среднее —  $35,5 \pm 2,9$  %) сопровождалось также снижением vWF:СВАI от 0,001 до 0,52 Ед./мл (среднее —  $0,24 \pm 0,05$  Ед./мл) и vWF:СВАIII от 0,1 до 0,36 Ед./мл (среднее —  $0,24 \pm 0,03$  Ед./мл). В двух наблюдениях (2,5 %) наряду со снижением концентрации vWF:Ag ниже границы референсного интервала (45 % и 47,8 %) отмечено снижение vWF:СВАIII (0,3 и 0,35 Ед./мл), в то время как показатель vWF:СВАI находился в пределах референсного интервала (0,79 и 0,82 Ед./мл).

На момент проведения исследования концентрация vWF:Ag находилась в пределах референсного интервала у 147 больных с ранее диагностированной БВ I-го типа (65,6 % от числа больных, включенных в исследование), при этом у 45 больных (30,6 % от числа больных без снижения концентрации vWF:Ag ниже грани-



**Рисунок 1.** Частота встречаемости изменений коллаген-связывающей способности vWF у женщин с ранее диагностированной БВ I-го типа со снижением концентрации vWF:Ag (vWF:СВАI — связывающая способность фактора Виллебранда с коллагеном I типа; vWF:СВАIII — связывающая способность фактора Виллебранда с коллагеном III типа; N — показатель находится в диапазоне референсного интервала; ↓ — показатель снижен)

**Figure 1.** Frequency of occurrence of changes in vWF collagen-binding capacity in patients with previously diagnosed type I VWD with a decrease in vWF:Ag concentration (vWF:СВАI — binding capacity of von Willebrand factor to type I collagen; vWF:СВАIII — binding capacity of von Willebrand factor to type III collagen; N — the indicator is in the range of the reference interval; ↓ — the indicator is reduced)



**Рисунок 2.** Частота встречаемости изменений коллаген-связывающей способности vWF у женщин с ранее диагностированной БВ 1-го типа с нормальной концентрацией vWF:Ag, vWF:CBAI и vWF:CBAIII (vWF:CBAI — связывающая способность фактора Виллебранда с коллагеном I типа; vWF:CBAIII — связывающая способность фактора Виллебранда с коллагеном III типа; N — показатель находится в диапазоне референсного интервала; ↓ — показатель снижен)

**Figure 2.** Frequency of occurrence of changes in vWF collagen-binding capacity in patients with previously diagnosed type 1 VWD with normal vWF:Ag, vWF:CBAI and vWF:CBAIII concentration (vWF:CBAI — binding capacity of von Willebrand factor to type I collagen; vWF:CBAIII — binding capacity of von Willebrand factor to type III collagen; N — the indicator is in the range of the reference interval; ↓ — the indicator is reduced)

цы референсного интервала), показатели vWF:CBAI и vWF:CBAIII также не выходили за нижнюю границу референсных интервалов (рис. 2). Однако у 87 больных (59,2 % от числа больных без снижения концентрации vWF:Ag ниже границы референсного интервала) отмечено также снижение vWF:CBAI от 0,1 до 0,59 (среднее —  $0,38 \pm 0,01$  Ед./мл), а у 6 больных (4,1 % от числа больных с vWF:Ag в пределах референсного интервала) выявлено также снижение vWF:CBAIII от 0,065 до 0,38 Ед./мл (среднее —  $0,27 \pm 0,06$  Ед./мл). В 9 наблюдениях (6,1 % от числа больных концентрации vWF:Ag в пределах референсного интервала) отмечено снижение vWF:CBAI от 0,1 до 0,58 (среднее —  $0,36 \pm 0,1$  Ед./мл) и vWF:CBAIII от 0,14 до 0,37 Ед./мл (среднее —  $0,21 \pm 0,05$  Ед./мл).

## Обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что нарушение такой адгезивной функции vWF, как взаимодействие с коллагеном, является частым явлением при БВ 1-го типа. Более часто наблюдали нарушение связывания с коллагеном I типа (59,4 %), в то время как нарушение связывания с коллагеном III типа вы-

являли реже (11,6 %). При этом оба теста (vWF:CBAI и vWF:CBAIII) обладали высокой специфичностью, поскольку ни в одном из 80 наблюдений у лиц контрольной группы нарушения способности vWF связываться как с коллагеном I, так и с коллагеном III типа, не обнаружено.

В литературе указывается, что применение теста связывания vWF с коллагеном может играть двойственную роль. С одной стороны, тест позволяет предположить нарушение нормального соотношения мультимеров vWF в плазме крови у больных БВ 2-го типа, а с другой стороны, выявить возможный дефект адгезии vWF к коллагену [8, 9]. Согласно результатам настоящего исследования установлено, что использование тестов vWF:CBAI и vWF:CBAIII позволяет оценить функциональную особенность vWF у больных БВ 1-го типа.

Ранее было показано [15, 16], что отдельные домены vWF вступают во взаимодействие с различными типами коллагена. Домен A3 vWF связывается с коллагеном I типа и коллагеном III типа, в то время как домен A1 взаимодействует с коллагенами IV и VI типов. У больных БВ выявлен ряд мутаций в домене A3, таких как p.Ser1731Thr, p.Trp1745Cys и p.Ser1783Ala [17–

19]. У этих больных описан геморрагический фенотип при нормальных показателях vWF:Ag, VWF:RCo и достаточном количестве мультимеров высокой молекулярной массы vWF [4].

В настоящем исследовании снижение показателя vWF:СВАІ при нормальных значениях vWF:Ag отмечено у 87 больных (38,8 % от числа больных). Изолированное снижение показателя vWF:СВАІІІ отмечалось существенно реже — в 2,7 % наблюдений. С такой же частотой было обнаружено одновременное снижение показателей vWF:СВАІ и vWF:СВАІІІ, при нормальной концентрации vWF:Ag. При этом, согласно условиям включения в исследование, на предшествующем исследованию этапе наблюдения у этих женщин регистрировали снижение концентрации vWF:Ag и чрезмерную кровоточивость. Это свидетельствует о диагностическом потенциале исследования vWF:СВАІ и vWF:СВАІІІ. Ранее диагностическая полезность исследования коллаген-связывающей способности vWF (с использованием тест-системы со смесью коллагенов) была показана рядом других исследователей [20, 21].

Полученные результаты иллюстрируют значительную мозаичность функциональных характеристик vWF. Помимо хорошо известного при БВ I-го типа волнообразного изменения таких показателей, как vWF:Ag и FVIII:C (что нередко требует повторного выполнения данных тестов для лабораторного подтверждения БВ у лиц с клиническими проявлениями повышенной кровоточивости), также имеет место значимая изменчивость показателей, характеризующих связывание vWF с коллагеном. В выполненном исследовании лабораторные показатели у женщин с ранее диагностированной БВ I-го типа на момент выполнения исследования варьировали от полностью нормальных до сниженных значений показателей vWF:Ag, vWF:СВАІ и vWF:СВАІІІ. В этом аспекте оценка связывания vWF с коллагеном, особенно с коллагеном I типа, представляется значимой для разграничения здоровых лиц и больных БВ. При этом возможность проведения дифференциальной диагностики между I-м и 2-м типом БВ с помощью данных тестов требует

дальнейшего изучения именно из-за высокой частоты встречаемости нарушения функции связывания vWF с коллагеном у женщин с БВ I-го типа.

Дальнейшего изучения требует и возможность применения исследования связывания vWF с различными типами коллагена для стратификации риска развития геморрагических осложнений. Биологическая природа нарушения коллаген-связывающей функции vWF в настоящее время неясна. Логично предположить, что точечные мутации, в частности в области, кодирующий домен А3 белка vWF, могут вносить существенный вклад в реализацию его адгезивной функции, но, учитывая свойство vWF выступать в качестве белка острой фазы, нельзя исключить и другие механизмы влияния на текущую функциональную активность vWF. Подводя итог сказанному, представляется возможным сделать следующие выводы:

1. Нарушение функции vWF вступать в адгезивное взаимодействие с коллагеном представляет собой часто встречающееся явление у женщин с БВ I-го типа. При этом в большинстве случаев имеет место нарушение связывания с коллагеном I типа, в то время как нарушение связывания с коллагеном III типа или одновременное нарушение связывания с коллагенами обоого типа встречается реже.

2. Исследования vWF:СВАІ и vWF:СВАІІІ представляются полезными в качестве дополнительных диагностических тестов, позволяющих улучшить разграничение здоровых лиц и лиц с БВ.

В последние годы достигнуты очевидные значительные успехи в понимании биологических механизмов, участвующих в патогенезе БВ. Новые знания привели к значительному прогрессу в диагностических алгоритмах и подходах к лечению этой наиболее распространенной геморрагической коагулопатии. Тем не менее, диагностика и классификация БВ, стратификация риска геморрагических осложнений по-прежнему создают серьезные проблемы в клинической практике. Требуются дальнейшие исследования для определения диагностической и клинической значимости полученных результатов.

## Литература

1. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80.
2. James P.D., Connell N.T., Ameer B., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 280–300. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
3. Lavin M., O'Donnell J.S. How I treat low von Willebrand factor levels. Blood. 2019; 133(8): 795–804. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844936.
4. Fogarty H., Doherty D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
5. Laffan M., Sathar J., Johnsen J.M. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. Haemophilia. 2021; 27(Suppl 3): 66–74. DOI: 10.1111/hae.14050.

## References

1. Chernova E.V. Von Willebrand factor. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80. (In Russian).
2. James P.D., Connell N.T., Ameer B., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 280–300. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
3. Lavin M., O'Donnell J.S. How I treat low von Willebrand factor levels. Blood. 2019; 133(8): 795–804. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844936.
4. Fogarty H., Doherty D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
5. Laffan M., Sathar J., Johnsen J.M. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. Haemophilia. 2021; 27(Suppl 3): 66–74. DOI: 10.1111/hae.14050.

6. Favaloro E.J. Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2017; 92(1): 114–8. DOI: 10.1002/ajh.24556.
7. Stufano F., Baronciani L., Bucciarelli P., et al. Evaluation of a fully automated von Willebrand factor assay panel for the diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2020; 26(2): 298–305. DOI: 10.1111/hae.13929.
8. Favaloro E.J. An update on the von Willebrand factor collagen binding assay: 21 years of age and beyond adolescence but not yet a mature adult. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(8): 727–44. DOI: 10.1055/s-2007-1000364.
9. Sharma R., Flood V.H. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood.* 2017; 130(22): 2386–91. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782029.
10. Farndale R.W., Sixma J.J., Barnes M.J., de Groot P.G. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(4): 561–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00665.x.
11. Flood V.H., Gill J.C., Christopherson P.A., et al. Comparison of type I, type III, and type VI collagen binding assays in diagnosis of VWD. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7): 1425–32. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04747.x.
12. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 438–48. DOI: 10.1111/jth.13249.
13. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения болезни Виллебранда. В кн: Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. М.: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 2018.
14. Колосков А.В., Чернова Е.В. Распространенность мутации гена фактора V (Лейден) и гена протромбина G20210A у женщин с болезнью Виллебранда 1-го типа. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(1): 60–5. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-60-65.
15. Pareti F.I., Niiya K., McPherson J.M., Ruggeri Z.M. Isolation and characterization of two domains of human von Willebrand factor that interact with fibrillar collagen types I and III. *J Biol Chem.* 1987; 262(28): 13835–41.
16. Saelman E.U., Nieuwenhuis H.K., Hese K.M., et al. Platelet adhesion to collagen types I through VIII under conditions of stasis and flow is mediated by GPIa/IIa (alpha 2 beta 1-integrin). *Blood.* 1994; 83(5): 1244–50. DOI: 10.1182/blood.V83.5.1244.1244.
17. Flood V.H., Lederman C.A., Wren J.S., et al. Absent collagen binding in a VWF A3 domain mutant: Utility of the VWF:CB in diagnosis of VWD. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6): 1431–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03869.x.
18. Riddell A.F., Gomez K., Millar C.M., et al. Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood.* 2009; 114(16): 3489–96. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184317.
19. Posch S., Obser T., König G., et al. Interaction of von Willebrand factor domains with collagen investigated by single molecule force spectroscopy. *J Chem Phys.* 2018; 148(12): 123310. DOI: 10.1063/1.5007313.
20. Popov J., Zhukov O., Ruden S., et al. Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Chem.* 2006; 52(10): 1965–7. DOI: 10.1373/clinchem.2006.070730.
21. Joussemme E., Jourdy Y., Rugeri L., et al. Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(1): 77–83. DOI: 10.1111/ijlh.12743.
6. Favaloro E.J. Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2017; 92(1): 114–8. DOI: 10.1002/ajh.24556.
7. Stufano F., Baronciani L., Bucciarelli P., et al. Evaluation of a fully automated von Willebrand factor assay panel for the diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2020; 26(2): 298–305. DOI: 10.1111/hae.13929.
8. Favaloro E.J. An update on the von Willebrand factor collagen binding assay: 21 years of age and beyond adolescence but not yet a mature adult. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(8): 727–44. DOI: 10.1055/s-2007-1000364.
9. Sharma R., Flood V.H. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood.* 2017; 130(22): 2386–91. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782029.
10. Farndale R.W., Sixma J.J., Barnes M.J., de Groot P.G. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(4): 561–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00665.x.
11. Flood V.H., Gill J.C., Christopherson P.A., et al. Comparison of type I, type III, and type VI collagen binding assays in diagnosis of VWD. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7): 1425–32. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04747.x.
12. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 438–48. DOI: 10.1111/jth.13249.
13. Zozulja N.I., Kumskova M.A. Protocol for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. In: Savchenko V.G. (ed.). *Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system.* Moscow: National Medical Research Center for Hematology; 2018. (In Russian).
14. Koloskov A.V., Chernova E.V. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A in women with von Willebrand disease type 1. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(1): 61–5. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-60-65. (In Russian).
15. Pareti F.I., Niiya K., McPherson J.M., Ruggeri Z.M. Isolation and characterization of two domains of human von Willebrand factor that interact with fibrillar collagen types I and III. *J Biol Chem.* 1987; 262(28): 13835–41.
16. Saelman E.U., Nieuwenhuis H.K., Hese K.M., et al. Platelet adhesion to collagen types I through VIII under conditions of stasis and flow is mediated by GPIa/IIa (alpha 2 beta 1-integrin). *Blood.* 1994; 83(5): 1244–50. DOI: 10.1182/blood.V83.5.1244.1244.
17. Flood V.H., Lederman C.A., Wren J.S., et al. Absent collagen binding in a VWF A3 domain mutant: Utility of the VWF:CB in diagnosis of VWD. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6): 1431–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03869.x.
18. Riddell A.F., Gomez K., Millar C.M., et al. Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood.* 2009; 114(16): 3489–96. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184317.
19. Posch S., Obser T., König G., et al. Interaction of von Willebrand factor domains with collagen investigated by single molecule force spectroscopy. *J Chem Phys.* 2018; 148(12): 123310. DOI: 10.1063/1.5007313.
20. Popov J., Zhukov O., Ruden S., et al. Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Chem.* 2006; 52(10): 1965–7. DOI: 10.1373/clinchem.2006.070730.
21. Joussemme E., Jourdy Y., Rugeri L., et al. Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(1): 77–83. DOI: 10.1111/ijlh.12743.

## Информация об авторах

**Колосков Андрей Викторович**<sup>\*</sup>, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

**Васильева Марина Юрьевна**, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miss.m-vasileva@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-7559>

**Филиппова Ольга Ильинична**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: milidoctor@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

**Чернова Екатерина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: katerynachernova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

**Беляева Елена Леонидовна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: t7363783@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

**Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: marchvn@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 11.05.2022

Принята в печать: 20.03.2023

## Information about the authors

**Andrei V. Koloskov**<sup>\*</sup>, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

**Marina Yu. Vasileva**, Teaching Assistant at the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: miss.m-vasileva@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-7559>

**Olga I. Philippova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: milidoctor@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

**Ekaterina V. Chernova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: katerynachernova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

**Elena L. Beliaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: t7363783@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

**Valerii N. Marchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: marchvn@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

**\* Corresponding author**

Received 11.05.2022

Accepted 20.03.2023