

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-511-519>

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА РОСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Шутов С.А.*, Данишян К.И., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Сальников В.Э., Глебова А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственное нарушение свертывающей системы крови, обусловленное количественным и/или качественным дефектом фактора фон Виллебранда, патогенетическим принципом лечения которого служит заместительная терапия комбинированными концентратами фактора VIII и фактора фон Виллебранда. При появлении кровоточащих очагов желудочно-кишечной ангиодисплазии заместительная гемостатическая терапия может не оказывать эффекта.

Цель: представить клиническое наблюдение прекращения кровотечений из гастроинтестинальных ангиодисплазий после использования ингибитора фактора роста у больной БВ.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение лечения больной БВ III типа с рецидивирующими кровотечениями из очагов гастроинтестинальной дисплазии. С целью прекращения кровотечений была проведена терапия рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, связывающим фактор роста эндотелия сосудов (препаратом бевацизумаб). Выполнено 6 введений препарата, разовая доза составила 400 мг, интервал между введениями — 2 недели. После терапии бевацизумабом в течение 12 мес. не было ни одного случая кровотечения, при этом гемостатические препараты не вводили.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, желудочно-кишечное кровотечение, гастроинтестинальная ангиодисплазия, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шутов С.А., Данишян К.И., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Сальников В.Э., Глебова А.И. Применение ингибитора фактора роста для лечения рецидивирующего кровотечения при болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):511–519. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-511-519>

THE USE OF A GROWTH FACTOR INHIBITOR IN THE TREATMENT OF RECURRENT BLEEDING IN VON WILLEBRAND DISEASE

Shutov S.A.*, Danishyan K.I., Zozulya N.I., Novikov V.A., Salnikov V.E., Glebova A.I.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Von Willebrand disease (vWD) is a hereditary disorder of the blood coagulation system caused by a quantitative and/or qualitative defect of Willebrand factor (vWF), the pathogenetic principle of treatment of which is substitution therapy with combined concentrates of factor III and vWF. When bleeding foci of gastrointestinal angiodysplasia appear, hemostatic replacement therapy may not be effective.

Aim: to present a clinical observation of the cessation of bleeding from gastrointestinal angiodysplasia after the use of a growth factor inhibitor in a vWD patient.

Main findings. A clinical case of treatment of a type III vWD patient with recurrent bleeding from foci of gastrointestinal dysplasia is presented. In order to stop bleeding, a course of therapy with a recombinant humanized monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor (bevacizumab) was performed. 6 injections of the drug were administered, with a single dose being 400 mg. The interval between injections was 2 weeks. After bevacizumab therapy for 12 months, there were no cases of bleeding, although no hemostatic drugs were administered.

Keywords: von Willebrand disease, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal angiodysplasia, vascular endothelial growth factor inhibitor

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shutov S.A., Danishyan K.I., Zozulya N.I., Novikov V.A., Salnikov V.E., Glebova A.I. The use of a growth factor inhibitor in the treatment of recurrent bleeding in von Willebrand disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):511–519 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-511-519>

Введение

Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF). Страдает БВ около 1 % общей популяции [1,2]. Заболевание названо по имени финского врача Эрика фон Виллебранда, который в 1926 г. опубликовал первое сообщение о необычном геморрагическом заболевании у девочки из многодетной семьи, проживавшей на Аландских островах, которую он впервые консультировал в 1924 г. [2]. vWF синтезируется в эндотелиальных клетках, мегакариоцитах, тромбоцитах и выполняет две основные функции: обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и стабилизирует фактор свертывания VIII (FVIII) в плазме [3]. Заболевание в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в ряде

случаев, в частности при БВ III типа, — по аутосомно-рецессивному типу и поражает одинаково часто как мужчин, так и женщин [2]. У большинства больных заболевание протекает бессимптомно, 1 из 10 000 человек в общей популяции нуждается в лечении [1]. Основным проявлением БВ является геморрагический синдром петехиально-гематомного типа, возникающий спонтанно или вследствие травмы (табл. 1).

Диагностика БВ основывается на клинических проявлениях и данных лабораторной диагностики, а именно на определении количества и активности связывания тромбоцитов и vWF, а также активности FVIII [5–7]. Классификация БВ, предложенная в 2006 г. и дополненная в 2021 г. Международным обществом специалистов по тромбозу и гемостазу, включает 3 типа БВ: тип 1 — частичный количественный дефицит vWF, тип 2 — качественные откло-

Таблица 1. Проявления геморрагического синдрома при БВ [4]
Table 1. Manifestations of haemorrhagic syndrome in von Willebrand disease [4]

Вид кровотечения / Type of bleeding	Частота / Rate
Носовые кровотечения / Nosebleeds	63 %
Меноррагии / Menorrhagia	60 %
Кровотечения после экстракции зуба / Bleeding after tooth extraction	52 %
Склонность к гематомам / Tendency to haematomas	49 %
Десневые кровотечения / Gingival bleeding	35 %
Посттравматические кровотечения / Post-traumatic bleeding	36 %
Послеоперационные кровотечения / Bleeding after surgery	28 %
Желудочно-кишечные кровотечения / Gastrointestinal bleeding	14 %
Кровоизлияния в суставы / Hemarthrosis	8 %

нения в структуре vWF, тип 3 — почти полное отсутствие vWF, сочетающееся с низкой активностью FVIII в плазме [6, 7]. Для лечения и профилактики геморрагических проявлений БВ рекомендовано применение десмопрессина (синтетический аналог вазопрессина, стимулирующего высвобождение молекул vWF из эндотелиальных клеток), транексамовой кислоты и вирусинактивированных плазматических концентратов FVIII, содержащих vWF и/или FVIII + vWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому в нормальной плазме человека, а также введение рекомбинантного vWF, одобренного к применению в 2015 г. [8, 9].

Помимо БВ существует приобретенный синдром Виллебранда, впервые описанный в 1968 г. J.V. Simone и соавт. [10]. Приобретенный синдром Виллебранда встречается при аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваниях, гипотиреозе, аортальном стенозе, а также при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. В ряде случаев причиной является появление ингибитора vWF либо адсорбция высокомолекулярных мультимеров патологическими белками [2, 4, 11–13]. Иной патогенетический механизм реализуется при синдроме Хейда: вследствие действия напряжения сдвига на аортальном клапане при аортальном стенозе vWF меняет конфигурацию, приобретает нитевидную форму. Фиксированный к эндотелию нитевидный vWF экспонирует экзосайты, специфичные для протеолитического воздействия ADAMTS13, и расщепляется ADAMTS13, что приводит в последующем к развитию ангиодисплазий и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) из гастроинтестинальных ангиодисплазий [14–17].

Гастроинтестинальная ангиодисплазия — термин, используемый для описания одиночных или множественных сосудистых аномалий пищеварительного тракта, которые не связаны с аналогичными поражениями в других органах [18]. Связь между приобретенным синдромом Виллебранда и ЖКК, впервые описанная в 1958 г. E.C. Heyde, получила обоснование в работах T.E. Warkentin и соавт. в 1992 г. [19, 20].

Было показано, что истощение высокомолекулярных мультимеров vWF усиливает васкуляризацию и ангиогенез, что объясняет ангиодисплазию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдаемую у больных с выраженным стенозом аортального клапана и приобретенным синдромом Виллебранда [15, 16, 21]. Кроме того, при использовании устройств вспомогательного кровообращения также могут возникать условия для высокоскоростных потоков, приводящих к уменьшению количества высокомолекулярных мультимеров vWF [9, 10]. В экспериментальных работах, моделирующих процесс ангиогенеза, было продемонстрировано значимое повышение пролиферации эндотелиальных клеток при отсутствии vWF [22].

При БВ гастроинтестинальная ангиодисплазия встречается преимущественно при 2-м и 3-м типах и является значимой причиной ЖКК [14, 15, 22]. Патогенетический механизм возникновения ангиодисплазии при БВ идентичен возникновению дисплазий при приобретенном синдроме Виллебранда [23]. Кровотечение из слизистой ЖКТ является одним из наиболее тяжелых геморрагических проявлений БВ, поскольку приводит к жизнеугрожающим осложнениям [4, 10]. Сочетание БВ и желудочно-кишечной ангиодисплазии представляет собой сложную проблему лечения [4, 22, 24]. Использование эндоскопических методов лечения ЖКК, включающих монополярную или биполярную электрокоагуляцию, аргонно-плазменную коагуляцию и лазерную или криотерапию, оказывает временный эффект [22]. Радикальные мероприятия, такие как хирургическое удаление желудка или кишки, также не решают проблему ЖКК при БВ [24]. Фармакологический подход определяет применение гормональных препаратов и блокаторов ангиогенеза [4, 24–26].

Цель работы — показать возможность эффективно и безопасно использования ингибитора фактора роста (бевацизумаба) для достижения длительного устойчивого гемостаза при рецидивирующих кровотечениях из ангиодисплазий верхних отделов ЖКТ при БВ.

Клиническое наблюдение

Больной Х., 53 лет, диагноз «болезнь Виллебранда, III тип» был установлен в детском возрасте на основании геморрагического синдрома (носовые, десневые кровотечения, спонтанные желудочные кровотечения) и данных лабораторных методов исследований: активированное частичное тромбопластиновое время — 50,4 сек., FVIII — 15 %, ристоцетин-кофакторная активность vWF (vWF: RCo) — 20,3 %, концентрация антигена vWF (vWF:Ag) — 8,4 %, агрегация тромбоцитов с ристомидином — 12 %.

Основным проявлением заболевания были рецидивирующие ЖКК из верхних отделов ЖКТ. Первый эпизод был в 2001 г., далее кровотечения рецидивировали раз в несколько месяцев. Один из эпизодов ЖКК в 2003 г. явился показанием к выполнению резекции желудка по Бильрот-I, однако это не привело к уменьшению частоты желудочных кровотечений (4–7 эпизодов в год). С 2004 г. больная наблюдалась в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, схема заместительной гемостатической терапии последовательно претерпевала изменения: свежезамороженная плазма, криопреципитат, плазматические концентраты FVIII и vWF. Несмотря на проводимую полноценную специфическую заместительную гемостатическую терапию, ЖКК возникали с периодичностью 1 раз в 2 месяца, были длительными, неоднократно больную госпитализировали в отделение интенсивной терапии. С 2018 г. ей дополнительно вводили препарат рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa), однако улучшений клинической картины течения заболевания отмечено не было, количество эпизодов ЖКК из верхних отделов ЖКТ в течение года возросло до 8–10 раз.

Последний эпизод кровотечения был в мае 2022 г. Больная была госпитализирована 10.05.2022 в реани-

мационное отделение областного стационара одного из регионов РФ с клинической картиной ЖКК из верхних отделов ЖКТ без явного источника, отмечалась постгеморрагическая анемия тяжелой степени. В связи с тяжестью состояния для дальнейшего обследования и лечения 12.05.2022 была переведена в отделение анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении были следующие лабораторные показатели крови: гемоглобин — 67 г/л, количество эритроцитов — $2,67 \times 10^{12}/л$, сывороточные концентрации ферритина — 413,2 нг/мл, трансферрина — 174 мг/дл, железа — 5,85 мкмоль/л. Проводили заместительную гемостатическую терапию плазматическими препаратами FVIII, rFVIIa, массивную инфузионно-трансфузионную терапию. По данным эзофагогастродуоденоскопии, явный источник кровотечения обнаружен не был, имелись множественные кровоточащие очаги неповрежденной слизистой оболочки тела желудка и области гастро-гастроанастомоза (рис. 1).

Была выполнена аргонплазменная коагуляция. Продолжительного и устойчивого результата достигнуто не было, в связи с чем по витальным показаниям было принято решение о проведении антиангиогенной терапии тамоксифеном в суточной дозе 20 мг внутрь в течение месяца (лечение данным препаратом не предусмотрено клиническими рекомендациями) [27].

Терапия была начата 18.05.2022. На вторые сутки от начала лечения появилась клиническая картина катетерассоциированного окклюзирующего тромбоза правой поверхностной бедренной вены и правой общей подвздошной вены — отек и боль правой нижней конечности, лихорадка. Поскольку не было выявлено флотации тромба в нижнюю полую вену, было решено воздержаться от установки фильтра в нижнюю полую вену. Назначена терапия нефракционированным гепа-

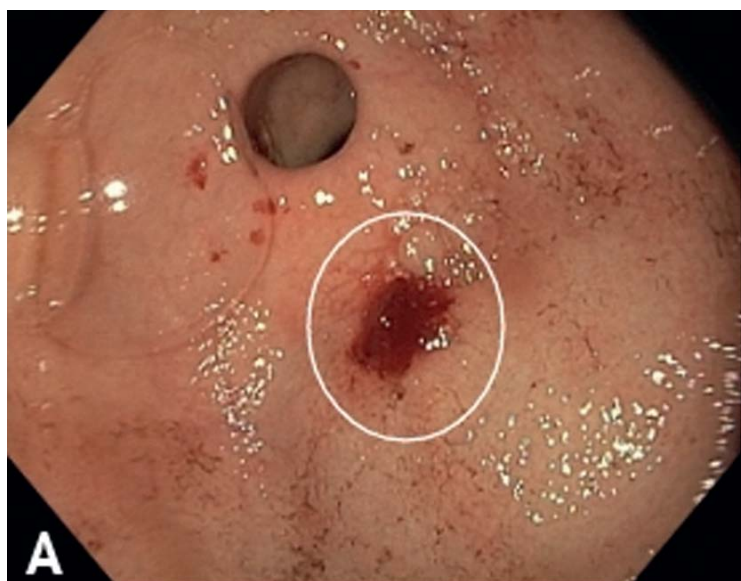


Рисунок 1. Эндоскопическая картина кровоточащих очагов гастроинтестинальной ангиодисплазии у пациентки Х.

Figures 1. Endoscopic picture of bleeding gastrointestinal angiodysplasia of patient X.

Таблица 2. Схема терапии бевацизумабом
Table 2. The bevacizumab therapy regimen

Количество введений Number of injections	Сутки Days	Доза Dose	Осложнения Complications
1	21.06.2022	400 мг / mg	нет / no
2	5.07.2022	400 мг / mg	нет / no
3	19.07.2022	400 мг / mg	нет / no
4	2.08.2022	400 мг / mg	нет / no
5	25.08.2022	400 мг / mg	нет / no
6	20.09.2022	400 мг / mg	нет / no

рином в виде круглосуточной непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 800 ед/ч. К исходу второй недели антикоагулянтной терапии достигнута реканализация тромба на 25 %. При этом у больной сохранялись клинические и лабораторные проявления малоинтенсивного ЖКК. Было принято решение о смене тактики антиангиогенной терапии, и 20.06.2022 начато лечение моноклональным антителом бевацизумабом. Схема терапии приведена в таблице 2.

Непосредственно на введение препарата и в отдаленном периоде осложнений не было. В результате проведенного лечения на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖКК. Было отменено профилактическое введение препаратов для гемостатической терапии. Анемический синдром полностью регрессировал: количество эритроцитов в периферической крови 23.08.2023 составило $4,45 \times 10^{12}/л$, что было в два раза больше по сравнению с результатом обследования в мае 2022 г. По данным эзофагогастродуоденоскопии отсутствовали признаки ЖКК (рис. 2).

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении была установлена связь между рецидивирующими ЖКК у больной, страдающей БВ, и гастроинтестинальной ангиодисплазией. Аналогичное наблюдение описал Е. Dimitrios [28]. Регуляция ангиогенеза осуществляется под воздействием ряда факторов, основными из которых являются члены VEGF-семейства. Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) — сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). Основные функции VEGF — создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения, создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся. Избыточная экспрессия VEGF может вызвать сосудистую патологию тех или иных частей тела, в частности ЖКТ [29, 30].

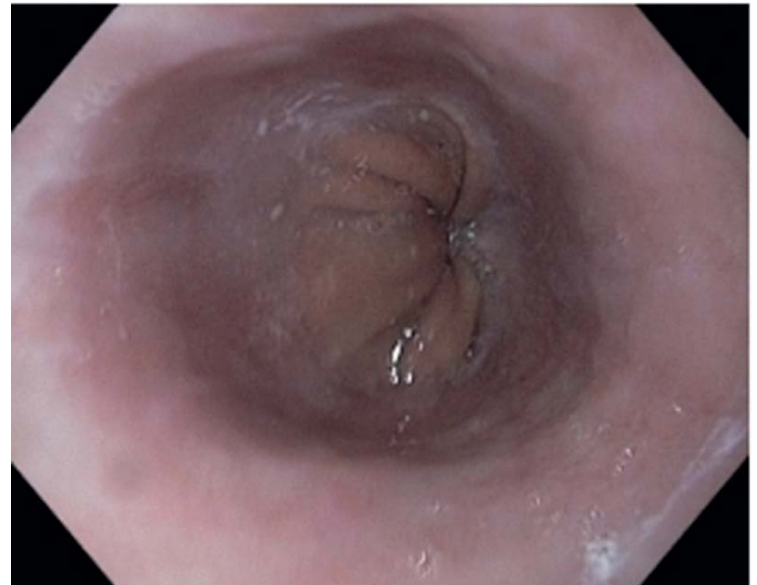


Рисунок 2. Эндоскопическая картина слизистой желудка у пациентки X. через 12 месяцев после лечения ингибитором фактора роста

Figure 2. Endoscopic picture of the gastric mucosa of patient X. 12 months after treatment using a growth factor inhibitor

Эффективность гормональной терапии при гастроинтестинальных кровотечениях у больных, имеющих сосудистые мальформации ЖКТ, впервые описали Е. Van-Custem и соавт. в 1990 г. [31]. Однако длительное время основными методами лечения сосудистых мальформаций ЖКТ оставались хирургические и/или эндоскопические методы, направленные на резекцию или коагуляцию кровоточащих участков. Более того, Е. Biguzzi и соавт. в 2020 г. представили свою тактику лечения ЖКК при БВ, в которой акцент делается на хирургических методах воздействия [24]. Подобная тактика была изначально применена и в настоящем клиническом наблюдении, в котором больной была выполнена резекция желудка, а также предприняты многократные попытки эндоскопического гемостаза. Однако подобная тактика, помимо того, что оказывала временный эффект, имела большое количество нежелательных явлений, которые заключались в развитии эпистазов в зоне анастомозов и на участках ожогов слизистой ЖКТ.

В 2004 г. J.J. Jameson и D.R. Cave опубликовали данные об эффективности гормональной терапии при кровотечениях из слизистых у больных,

получавших лечение по поводу рака молочной железы [32]. Была сформулированная гипотеза индукции пролиферации кровеносных сосудов при связывании эстрогена со своими рецепторами, что вызывает телеангиэктатические поражения [33]. Было проведено исследование, в котором эта гипотеза была доказана в клинических исследованиях [34]. Результаты данных исследований позволили включить тамоксифен в качестве эффективного препарата для лечения рефрактерных случаев телеангиэктазий. Лечение тамоксифеном проводили в течение 6 мес. в дозе 20 мг/сут [35]. Однако в 2018 г. Е.И. Коваленко и соавт. представили систематический анализ данных за 20 лет о побочных осложнениях, в том числе тромбозомболических осложнениях, при проведении гормонотерапии тамоксифеном [36]. В настоящем клиническом наблюдении венозный тромбоз развился на вторые сутки терапии тамоксифеном, что потребовало назначения антикоагулянтной терапии, несмотря на продолжающееся ЖКК. В дальнейшем факт тромботического осложнения и отсутствия ожидаемого лечебного эффекта определил необходимость замены препарата антиангиогенной терапии. Было проведено лечение бевацизумабом вне утвержденных показаний.

Бевацизумаб (Avastin, «Genentech, Inc.») является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывает все изоформы VEGF-A. Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его, ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению васкуляризации [37]. В некоторых работах [38,

39] была отмечена высокая эффективность моноклонального антитела бевацизумаба при лечении ангиоэктазий. Было проведено многоцентровое исследование по применению бевацизумаба для лечения геморрагических телеангиоэктазий, что послужило основанием для применения данного препарата в настоящем клиническом наблюдении [40]. Выбранная тактика лечения себя оправдала. За время наблюдения, которое составило 12 мес., у больной не было ни одного случая ЖКК, несмотря на прекращение гемостатической терапии, полностью регрессировали клинические и лабораторные проявления постгеморрагической анемии, не рецидивировали тромботические осложнения.

Таким образом, ЖКК из верхних отделов ЖКТ при БВ являются одним из наиболее опасных проявлений заболевания. Наличие сосудистых дисплазий слизистой оболочки ЖКТ у больных, страдающих БВ, обусловлено потерей высокомолекулярных мултимеров vWF. Заместительная гемостатическая терапия, в том числе в режиме профилактики, в сочетании с эндоскопическими манипуляциями не позволяют достигнуть устойчивого и долгосрочного гемостаза. В ряде случаев при рецидивирующих ЖКК выполняют хирургическое вмешательство, которое, однако, не может радикально решить проблему ЖКК у этого контингента больных. Одним из возможных вариантов лечения ангиодисплазии и профилактики ЖКК у больных БВ является применение антиангиогенных препаратов. Представленное клиническое наблюдение показывает возможность эффективного и безопасного использования бевацизумаба для достижения длительного устойчивого гемостаза.

Литература

- Swami A., Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23(8): 900–10. DOI: 10.1177/1076029616675969.
- Папаян Л.П. Болезнь Виллебранда: этиология, патогенез, особенности лабораторной диагностики. Вестник гематологии. 2021; 17(4): 32–42.
- Gralnick H.R., Williams S.B., Shafer B.C., Corash L. Factor VIII/von Willebrand Factor Binding to von Willebrand's Disease Platelets. Blood. 1982; 60(2): 328–32.
- Fogarty H., Dearbhla D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
- 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.
- Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016; 375(21): 2067–80. DOI: 10.1056/NEJMra1601561.
- Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80.
- Leebeek F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. HemaSphere. 2021; 5(6): e586. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000586.
- Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132–40. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.

References

- Swami A., Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23(8): 900–10. DOI: 10.1177/1076029616675969.
- Papayan L.P. Willebrand's disease: etiology, pathogenesis, specific laboratory diagnostics. Vestnik Gematologii. 2021; 17(4): 32–42 (In Russian).
- Gralnick H.R., Williams S.B., Shafer B.C., Corash L. Factor VIII/von Willebrand Factor Binding to von Willebrand's Disease Platelets. Blood. 1982; 60(2): 328–32.
- Fogarty H., Dearbhla D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020; 191(3): 329–39. DOI: 10.1111/bjh.16681.
- 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.
- Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016; 375(21): 2067–80. DOI: 10.1056/NEJMra1601561.
- Chernova E.V. Willebrand factor. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2018; 10(4): 73–80 (In Russian).
- Leebeek F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. HemaSphere. 2021; 5(6): e586. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000586.
- Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132–40. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.

10. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. 1968; 31(6): 806–12. DOI: 10.1182/blood.V31.6.806.806.
11. Panholzer B., Bajorat T., Haneya A., Kowalski D., et al. Acquired von Willebrand syndrome in ECMO patients: A 3-year cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2021; 87: 102526. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102526.
12. Manfredi E., van Zaane B., Gerdes V E A., et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia*. 2008;14(3):423–33. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x.
13. Vincentelli A., Susen S., Le Tourneau T., et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(4): 343–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
14. Mondal S., Hollander K.N., Ibekwe S.O., et al. Heyde Syndrome Pathophysiology and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35: 3331–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.003.
15. Theis S., Turner S. Heyde Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Синдром Хейда как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1): 59–64.
17. Song A.B., Sakhuja R., Gracin N.M. Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5(19): 3850–4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004810.
18. Theis S.R., Turner S.D. Heyde Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551625>
19. Heyde E.C. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958; 259: 196. DOI: 10.1056/NEJM195807242590416.
20. Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992; 340(8810): 35–7. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
21. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res*. 2018; 170: 20–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.028.
22. Кашченко В.А., Накатис Я.А., Лодыгин А.В. и др. Кровотечения из очагов ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018; 177(2): 91–4. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-91-94.
23. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(10): 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
24. Biguzzi E., Siboni S.M., Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020; 136(10): 1125–33.
25. Jackson C.S., Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017; 27(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.012.
26. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза. *Атеротромбоз*. 2022; 12(2): 79–102. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102.
27. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Свириной П.В., Мамаев А.Н. Клинические рекомендации. Болезнь Виллебранда. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=123_5
28. Dimitrios E. Angiectasias on the major and accessory duodenal papillae; a unique cause of recurrent bleed in a patient with von Willebrand's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210781. DOI: 10.1136/bcr-2015-210781.
10. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. 1968; 31(6): 806–12. DOI: 10.1182/blood.V31.6.806.806.
11. Panholzer B., Bajorat T., Haneya A., Kowalski D., et al. Acquired von Willebrand syndrome in ECMO patients: A 3-year cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2021; 87: 102526. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102526.
12. Manfredi E., van Zaane B., Gerdes V E A., et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia*. 2008; 14(3): 423–33. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x.
13. Vincentelli A., Susen S., Le Tourneau T., et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349(4): 343–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
14. Mondal S., Hollander K.N., Ibekwe S.O., et al. Heyde Syndrome Pathophysiology and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35: 3331–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.003.
15. Theis S., Turner S. Heyde Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Belov D.V., Garbuzenko D.V., Lukin O.P., Anufrieva S.S. Heyde syndrome as a rare cause of gastrointestinal bleeding in patients with aortic stenosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20(1): 59–64 (In Russian).
17. Song A.B., Sakhuja R., Gracin N.M. Systemic bevacizumab for refractory bleeding and transfusion-dependent anemia in Heyde syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5(19): 3850–4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004810.
18. Theis S.R., Turner S.D. Heyde Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551625>
19. Heyde E.C. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958; 259: 196. DOI: 10.1056/NEJM195807242590416.
20. Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992; 340(8810): 35–7. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
21. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res*. 2018; 170: 20–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.028.
22. Kashchenko V. A., Nakatis Ya. A. Lodygin A.V., et al. Bleeding from foci of angiodysplasias of the gastrointestinal tract: diagnosis and treatment. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2018; 177(2): 91–94 (In Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-91-94.
23. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(10): 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
24. Biguzzi E., Siboni S.M., Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020; 136(10): 1125–33.
25. Jackson C.S., Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):51-62. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.012.
26. Avtaeva Y.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A. Role of von Willebrand factor in hemostasis pathology. *Aterotrombоз*. 2022;12(2):79–102. (In Russian). DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102.
27. Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Svirin P.V., Mamaev A.N. Clinical Recommendations Willebrand's Disease. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=123_5 (In Russian).
28. Dimitrios E. Angiectasias on the major and accessory duodenal papillae; a unique cause of recurrent bleed in a patient with von Willebrand's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210781. DOI: 10.1136/bcr-2015-210781.

29. Герштейн Е.С. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2007; 5(1): 4–9.
30. Чехонин В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012; 2: 23–34.
31. Van-Custem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal malformations with oestrogen–progesterone. Lancet. 1990; 335: 953–5.
32. Jameson J.J., Cave D.R. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2004; 114: 750–9.
33. Yaniv E., Preis M., Hadar T., et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Laryngoscope. 2009; 119: 284–8.
34. Yaniv E., Preis M., Shevro J., et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia — a long-term clinical trial. Rhinology. 2011; 49: 214–6.
35. Thachil J., Hay C.R., Campbell S. Tamoxifen for recurrent bleeds due to angiodysplasia in von Willebrand's disease. Haemophilia. 2013; 19(5): e313–5.
36. Коваленко Е.И., Манзюк Л. В., Кононенко И.Б., Гребенникова О.П. Побочные эффекты гормонотерапии тамоксифеном. Онкогинекология. 2018; 3(27): 16–22.
37. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А. и др. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 67–74.
38. Mitchell A., Adams L.A., MacQuillan G., et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl. 2008; 14: 210–3.
39. Flieger D., Hainke S., Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. Ann Hematol. 2006; 85: 631–2.
40. Al-Samkari H., Kasthuri R.S., Parambil J.G., et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica. 2021; 106(8): 2161–9.

Информация об авторах

Шутов Сергей Александрович*, доктор медицинских наук, хирург, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: oktava08@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>
SPIN-код: 8698-8529
AuthorID: 163127

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Сальников Владислав Эдуардович, хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: salnikov_ve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3445-166X>

29. Gerstein E. C. Modern ideas about the transfer mechanisms of growth factor signals as a basis for effective molecularly directed antitumour therapy. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevicheskoi khimii. 2007; 5(1): 4–9 (In Russian).
30. Chekhonin V. P. The role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis. Vestnik RAMN. 2012; 2: 23–34 (In Russian).
31. Van-Custem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal malformations with oestrogen–progesterone. Lancet. 1990; 335: 953–5.
32. Jameson J.J., Cave D.R. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2004; 114: 750–9.
33. Yaniv E., Preis M., Hadar T., et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Laryngoscope. 2009; 119: 284–8.
34. Yaniv E., Preis M., Shevro J., et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia — a long-term clinical trial. Rhinology. 2011; 49: 214–6.
35. Thachil J., Hay C.R., Campbell S. Tamoxifen for recurrent bleeds due to angiodysplasia in von Willebrand's disease. Haemophilia. 2013; 19(5): e313–5.
36. Kovalenko E.I., Manzjuk L.V., Kononenko I.B., Grebennikova O.P. Side effects of tamoxifen treatment with hormone therapy. Onkoginekologiya. 2018; 3(27): 16–22 (In Russian).
37. Vladimirova L.Y., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., et al. Experience of bevacizumab use in adjuvant therapy in patients with ovarian cancer. Yugno-Rossiyskiy onkologicheskij gurnak 2020; 1(3):67–74 (In Russian).
38. Mitchell A., Adams L.A., MacQuillan G., et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl. 2008; 14: 210–3.
39. Flieger D., Hainke S., Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. Ann Hematol. 2006; 85: 631–2.
40. Al-Samkari H., Kasthuri R.S., Parambil J.G., et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica. 2021; 106(8): 2161–9.

Information about the authors

Shutov Sergey Alexandrovich*, Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Leading Researcher, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: oktava08@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>
SPIN-code: 8698-8529
AuthorID: 163127

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Vladislav E. Salnikov, surgeon, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: salnikov_ve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3445-166X>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Новиков Вячеслав Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: slashhd@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6724>

Глебова Анастасия Игоревна, хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nastya2010glebova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7832-7113>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 13.09.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Vyacheslav A. Novikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology-Ranimatology with the office of general anesthesia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: slashhd@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6724>

Anastasia I. Glebova, surgeon, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nastya2010glebova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7832-7113>

*** Corresponding author**

Received 13 Sept 2023

Accepted 20 Dec 2023