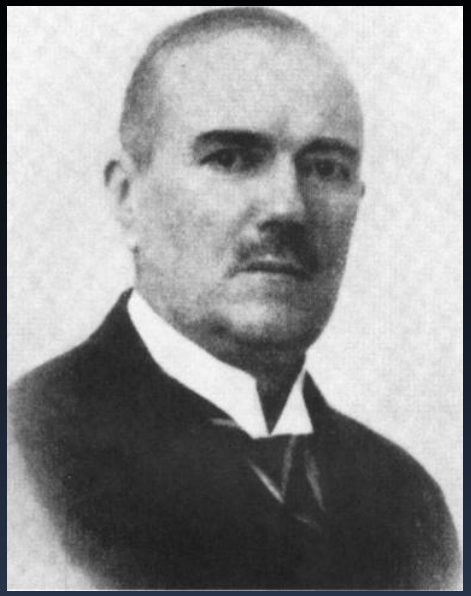
БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА



Болезнь Виллебранда – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие нарушения функции фактора Виллебранда.

В 1920г. Минот и Ли описали в одной семье 5 больных, имеющих геморрагические проявления с раннего возраста. При обследовании у этих больных было выявлено удлинение времени кровотечения, при нормальном времени свертывания крови, нормальном количестве тромбоцитов и нормальной ретракции кровяного сгустка. Инфузия крови давала положительный гемостатический эффект.

В 1926 году Эрик фон Виллебранд описал больных с аналогичной кровоточивостью, проживающих на Аландских островах (Финляндия), обозначив их состояние, как «Наследственная псевдогемофилия», а затем «Конституционная тромбоцитопатия», доказав доминантный путь наследования.

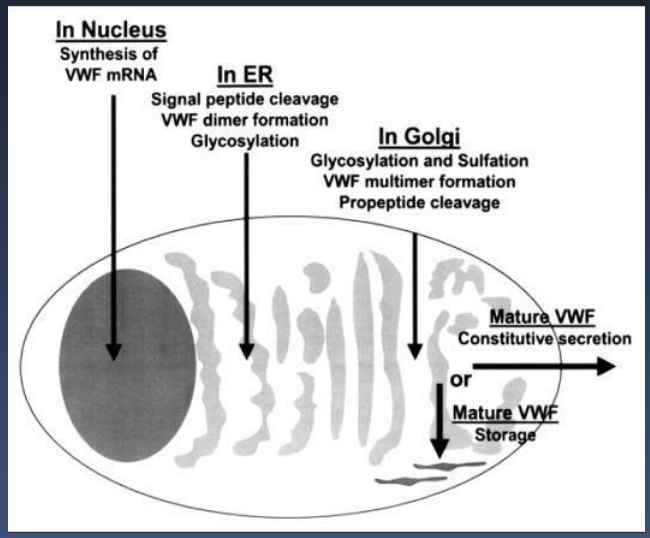
В 1971 году Циммерман открыл гликопротеин, известный как фактор Виллебранда.

Частота клинически значимых форм (30% от всех) – 1: 10.000

Фактор Виллебранда

- Высокомолекулярный гликопротеид плазмы.
- Представлен полимерами с возрастающей молекулярной массой от 540 до нескольких тысяч КДа.
- Ген - короткое плечео12 хромосомы.
- Постсинтетические изменения в эндоплазматическом ритикулуме и аппарате Гольджи

  В плазме редуцируется АДАМАТС 13
- Пулы хранения (сверхтяжёлые мультимеры):
  - Тромбоциты – α гранулы
  - Эндотелиоциты – тельца Вейбла-Палада



Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия в условиях высокой скорости тока крови
- Связывание фактора VIII:
  - Зашита от преждевременной протеолитической инактивации
  - Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения
- Активность пропорциональна молекулярной массе (чем больше размеры мультимера, тем он активнее).

Диагностика болезни Виллебранда

- Геморрагический анамнез пациента или родственников
- Скрининг (время кровотечения, исследование на PFA 100)
- Определение активности фактора Виллебранда
- Дополнительные тесты для уточнения формы 6В

Клинические проявления (по литературным данным)

- Обильные носовые кровотечения 5% – 60%
- Десневые кровотечения 7% - 51%
- Выраженный кожный гемосиндром 12% - 24%
- Кровотечения после удаления зубов 1% - 13%
- Кровотечения после тонзилектомии 2,4% - 11%
- Послеродовые кровотечения 6% - 23%
- Меноррагии 23% - 44%
- Гемартрозы редко
- Внутричерепные кровоизлияния редко
- После- и интраоперационные кровотечения часто

Диагностические тесты

- Время кровотечения (удлиняется в 50%)
- Активность:
  - Ристомицин кофакторная активность (vWF:RCo)
  - Коллаген связывающая активность (vWF:CB)
  - Фактор VIII связывающая активность (vWF:FVIIIB)
  - Исследование антигена активного центра
- Антиген (vWF:Ag)
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином (ристоцетином или аггристином) (RIPA)
- Активность ф. VIII (FVIII:C)
- Количество тромбоцитов
- Анализ мультимеров

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Болезнь Виллебранда следует дифференцировать с заболеваниями, протекающими с повышенной кровоточивостью:

- гемофилией (легкая форма);
- тромбоцитопатиями;
- тромбоцитопениями;

Классификация

- Тип I – частичный количественный дефицит
- Тип II – качественные дефекты (подтипы A, B, M, N).
- Тип III – полное отсутствие фВ в крови

ТИП I

- Пропорциональное количественное снижение всех мультимеров
- Активность и антиген снижены
- Активность/антиген >0,6
- Ф.VIII – норма или умерено снижена
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином – норма или снижена
- Около 70% от всех случаев (частота в популяции от 1 до 30 на тысячу)

Тип III

- Отсутствие антигена, активности фВ и агрегации тромбоцитов с ристомицином
- Выраженная кровоточивость по смешанному типу
- Аутосомно-рецессивное наследование
- Частота в популяции: 1 – 5 на миллион

Тип IIA

- Отсутствие тяжелых либо тяжелых и средних мультимеров
- Активность/антиген ≤0,6
- Ф.VIII нормальный или умерено снижен
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином снижена, реже нормальная
- Аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование
- 10% - 15% всех клинически значимых случаев

Тип IIB

- Увеличение связывания фВ с тромбоцитами, элиминация тромбоцитов и тяжелых мультимеров из крови.
- Активность/антиген ≤0,6
- Ф.VIII нормальный редко умерено снижен
- Агрегация тромбоцитов с низкими концентрациями ристомицина положительная (отсутствует у здоровых людей)
- Вариабельная тромбоцитопения , редко ниже $50x10^9$
- Геморрагический синдром выражен больше, чем можно ожидать при такой тромбоцитопении
- Наследование аутосомно-доминантное
- Частота – менее 5% от всех форм

Тип IIM

- Изолированное снижение активности при нормальном антигене
- Активность/антиген <0,6
- Ф.VIII нормальный, редко умерено снижен
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином нормальная, редко умерено снижена
- Аутосомно-доминантное наследование
- Единичные описания

Тип IIN

- Снижение способности связывать фVIII
- Разная степень выраженности геморрагического синдрома по гематомному типу (сходна с нетяжелыми формами гемофилии А)
- Активность фВ нормальная
- Ф.VIII снижена активность и период полужизни
- Агрегация с ристомицином нормальная
- Встречается редко
- Аутосомное наследование

Псевдо болезнь Виллебранда

- Повышения связывания фактора Виллебранда с тромбоцитами за счет мутации тромбоцитарного рецептора GPIb
- Клинически сходна с типом IIB болезни Виллебранда

Нормальный уровень фактора Виллебранда

- Различается у лиц с разной группой крови
- Активность ADAMATS 13 выше у лиц с o(I) группой
- Активность у лиц негроидной расы относительно выше

Table 4. ABO blood groups and VWF:Ag in normal persons *(redrawn from Gill JC et alia, Blood 1987; 69:1691).* Note the marked differences in the lower limit of normal, if that were defined as the mean minus two standard deviations.

Blood group	n	VWF:Ag, mean,%	Range, ± 2 SD
O	456	74.6	**35.6**-157.0
A	340	105.9	**48.0**-233.9
B	196	116.9	**56.8**-241.0
AB	109	123.3	**63.8**-238.2

Стимуляторы высвобождения фВ из депо

- **Индукторы:**
  - АДФ,
  - коллаген,
  - адреналин,
  - вазопрессин,
  - **десмопрессин**
  - серотонин,
  - тромбин,
  - простагландин Е1,
  - тромбоксан А2 и др
- **Стресс**
- **Активные физические упражнения**
- **Воспаление**
- **Тяжелые заболевания печени**
- **Высокий уровень гормонов щитовидной железы**
- **Высокий уровень эстрогенов и прогестерона (в т.ч. во время беременности)**

Лечение

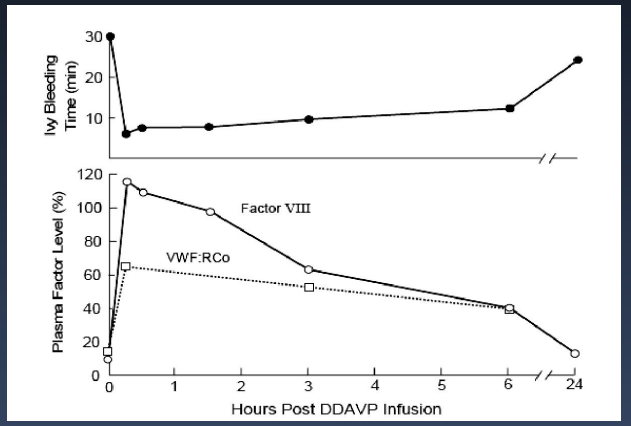
- Специфическая терапия:
  - Заместительная терапия препаратами ф. VIII с фВ
  - Десмопрессин
  - Тромбоконцентрат
- Неспецифическая терапия
  - Дицинон
  - Аминокапроновая кислота
  - Местные кровоостанавливающие средства
  - Механический гемостаз

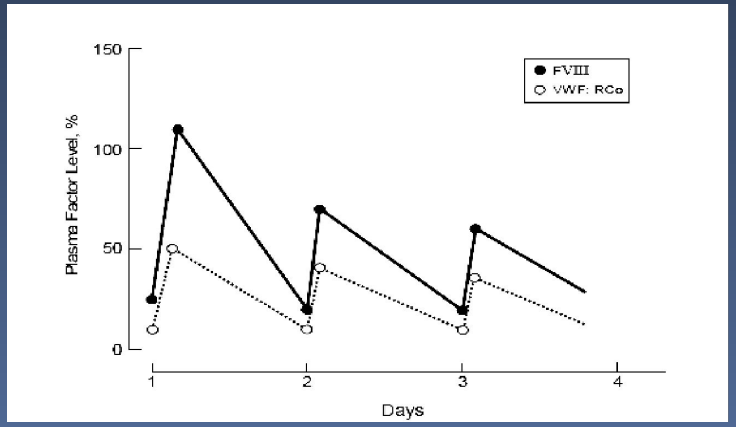
Выбор лечения в зависимости от типа

Тип БВ	Лечение	Другие варианты
1	Десмопрессин	Концентрат фVIII+фВ
1 тяжелый	Концентрат фVIII+фВ	Тромбоконцентрат
2A	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин
2B	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин
2M	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин
2N	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин
3	Концентрат фVIII+фВ	Тромбоконцентрат

Десмопрессин (DDAVP)

- Показан при типе I
- Внутривенно - 0,3 мкг/кг или интраназально - 300мкг (по 150 мгк в каждую ноздрю) х 1 раз в сутки
- Возможно повторное введение на следующий день
- Развивается тахифилаксия
- Противопоказан у детей до 4х лет: может приводить к гипонатриемии
- Желательно проводить анализ эффективности у каждого пациента

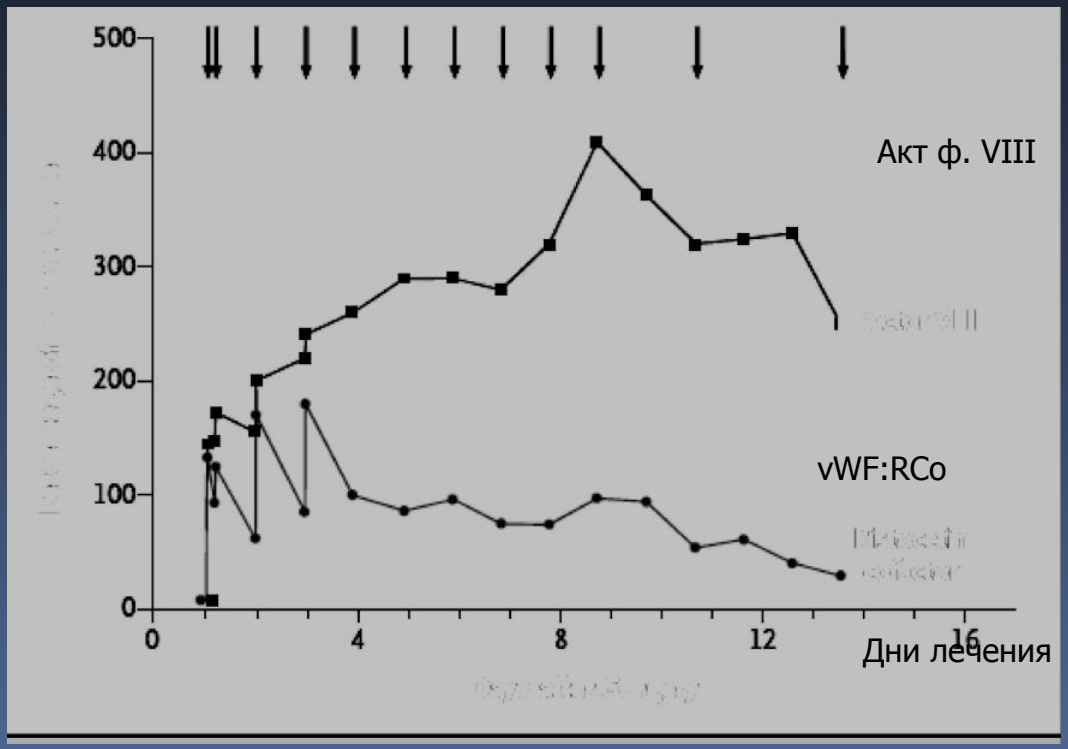




Препараты, содержащие фактор Виллебранда

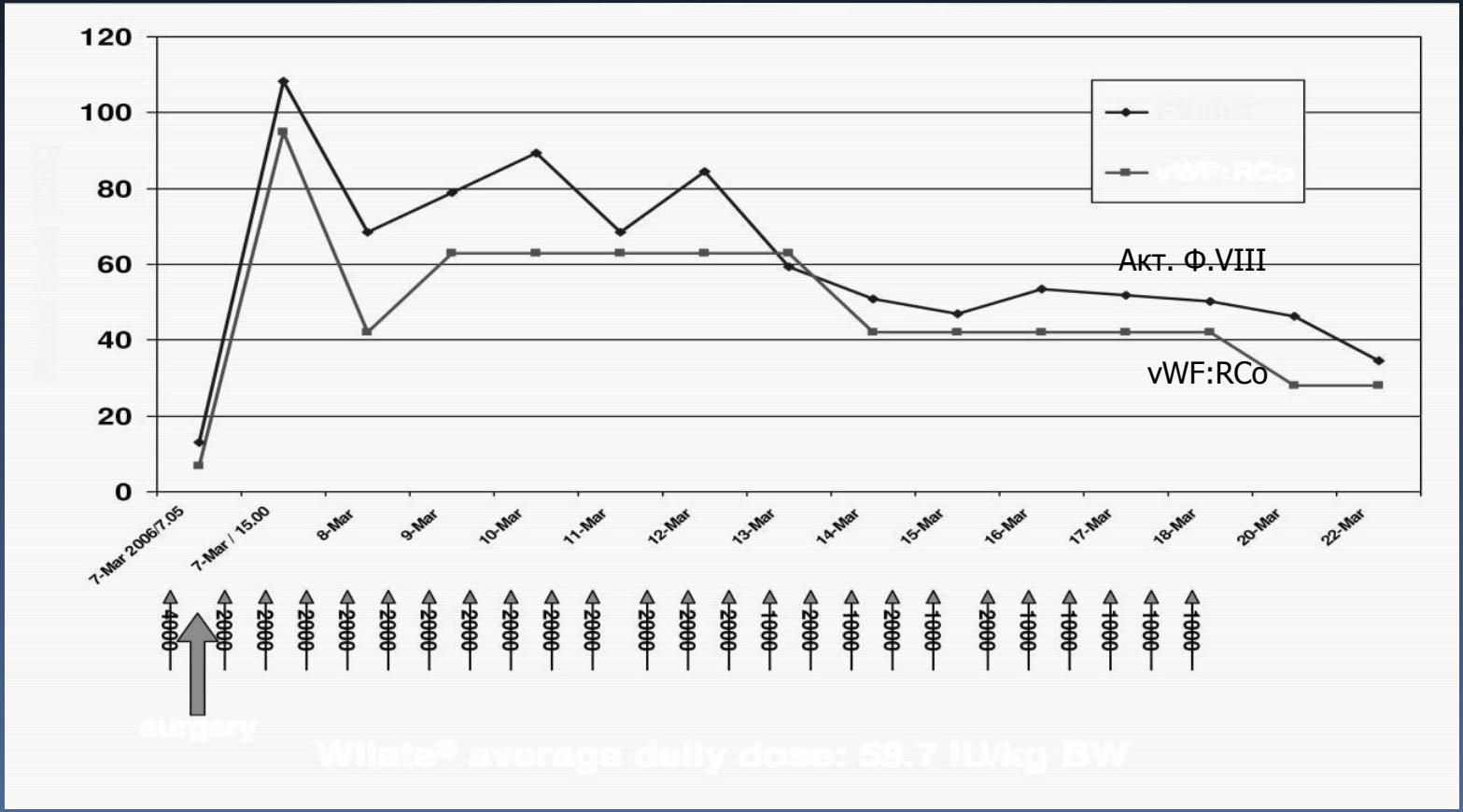
Торговое название	Фирма-производитель	Страна	Соотношение фВ/фVIII	Содержание мультимеров
Vilate	Octapharma	Швейцария	0,9 – 1,0	Физиологическое
Koate DVI	Bayer	США	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Immunate	Baxter	Австрия	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Emoclot D.I.	Kedrion	Италия	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Octanate	Octapharma	Швейцария	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Haemoctin SD	Biotest	Германия	<0,5 не станд	Нет тяжелых

Риск тромбоза при применении несбалансированных препаратов фактора Виллебранда



Mannucci PM и соавт. N Engl J Med 2004;351:683-94

Динамика активности ф. VIII и фВ при применении препарата Вилате



Женщина, 18 лет, болезнь Виллебранда 3 тип.
Послеоперационный гемостаз препаратом Вилате

Дозировка концентратов фVIII-ФВ при болезни Виллебранда, не отвечающей на десмопрессин (по *Мануччи*, 1997)

Тип кровотечения	Доза (ед/кг)	Число инфузий в день	Учет эффекта
Большая хирургия	50-100	один раз в день или через день	Поддержание ф.VIII>50 ед/мл 10 дней
Малая хирургия	30-70	один раз в день или через день	то же 5 дней
Удаление зубов	30-70	однократно	то же 12 часов
Спонтанные или посттравматические кровтечения	20-40	однократно	
Меноррагии	20-70	через день (до окончания месячных)	ЕАКК, транекса-мовая к-та, эстрогены

Расчет дозы концентрата ф. VIII с ф. Виллебранда (рекомендации ГНЦ РАМН)

- X = M x (L-P) x 0,5.
- Где X - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M - масса тела пациента, кг; L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P - исходный уровень фактора у пациента до введения препарата.
- При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2 % .

Профилактическое лечение при болезни Виллебранда

- Дозировки не отработаны (можно ориентироваться на лечебные дозы)
- Показания:
  - Тип 3
  - Гемартрозы
  - Рецидивирующие носовые кровотечения
  - Маточные кровотечения
  - Риск кровотечений другой локализации
  - Предстоящее оперативное лечение

Показания к госпитализации

1. Травмы головы.

2. Кровоизлияния в головной и спинной мозг.

3. Травмы в области спины, шеи.

4. Желудочно-кишечные кровотечения.

5. Забрюшинные гематомы.