

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Болезнь Виллебранда»

Выполнила:
Ординатор 1 года обучения
Вербицкая Е.А.

2020 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Эпидемиология
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Определение

Болезнь Виллебранда - фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующаяся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений в связи с нарушением количественной или качественной функции фактора Виллебранда (VWF) [1,2].

Этиология

Этиологией болезни Виллебранда является нарушение функционирования генов 12-й, 22-й пар хромосом. [1]

Эпидемиология

Болезнь Виллебранда встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм болезни Виллебранда — 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 (25%) или тяжелые (5%) клинические проявления геморрагического синдрома. [2]

Классификация [1,2]

- 1 тип - количественный дефект VWF (частота 75-80%). При болезни Виллебранда 1 типа количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена
- 2 тип - качественный дефект VWF (частота 15%), разделяется на подтипы: 2А, 2В, 2М, 2N. У пациентов с болезнью Виллебранда 2 типа наблюдаются качественные дефекты VWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении VWF:RC₀ (VWF:CB) или VWF:FVIII по отношению к количеству VWF, определяемому по его антигену (VWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов болезни Виллебранда 2 типа используют

анализ структуры мультимеров VWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры). Классификация подтипа болезни Виллебранда типа 2 является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов.

- 3 тип - сочетанный дефицит в плазме, тромбоцитах, эндотелии (частота 5%), самая тяжелая форма заболевания, так как VWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций VWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с болезнью Виллебранда 3 типа характерно не только отсутствие VWF, но и очень низкая FVIII:C.
- синдром Виллебранда - повышение чувствительности тромбоцитов к VWF вследствие мутации рецептора на мембране тромбоцитов;
- приобретенная болезнь Виллебранда - при аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваниях, аортальном стенозе.

Клинические проявления

Болезнь Виллебранда характеризуется повышенной кровоточивостью по синячково-гематомному типу и проявляется кожным геморрагическим синдромом, меноррагиями, десневыми, носовыми кровотечениями, длительными кровотечениями после ран и операций, массивным кровотечением после экстракции зуба, желудочными кровотечениями, послеродовыми кровотечениями [1].

На течение болезни Виллебранда влияют различные внутренние (генетические мутации в гене vWF) и внешние (группа крови пациента, стресс, физические нагрузки, беременность, воспаление) факторы [2].

При болезни Виллебранда 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. [2]

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 схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, FVIII. 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]

К жизнеугрожающим кровотечениям, характерным для болезни Виллебранда 3 типа относятся кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС), кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), кровотечения/кровоизлияния в шею/горло, забрюшинная гематома. [2]



Рисунок 1. Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости

Диагностика

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 следующих клинических признаков:

- кровотечения из незначительных порезов или ран, которые длятся более 15 мин и/или отсроченно возникают в течение 7 дней после травмы;
- эпизоды длительного или повторного кровотечения после хирургического вмешательства или экстракции зубов, в том числе отсроченного характера в течение первых 7—10 дней;
- спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы;
- носовые кровотечения, которые длятся более 10 мин, несмотря на физическую компрессию, или требующие медицинского вмешательства;
- наличие крови в кале без видимой причины;
- желудочно-кишечные кровотечения, не объяснимые язвами или портальной гипертензией;
- любые обильные маточные кровотечения, которые длятся более 7—10 дней;
- признаки мезенхимальной дисплазии и ангиодисплазии;
- наличие абдоминальных гематом или гемартрозов в анамнезе;

- развитие геморрагического синдрома при приеме таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, НПВС, клопидогрел, варфарин или гепарин;
- болезни Виллебранда в семейном анамнезе.

При проведении физикального обследования рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей. Возможно выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия) при БВ 3 типа. При осмотре также могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночко-вые, меноррагии). Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии. [2]

Лабораторная диагностика болезни Виллебранда включает в себя 3 этапа: [1,2]

- Этап 1: определение количества тромбоцитов, времени кровотечения, протромбинового индекса, АЧТВ.
- Этап 2: исследование количества фактора VIII, VWF, ристоцетин-кофакторной активности.
- Этап 3: тест на ристоцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, исследование структуры и функции VWF.

Таблица 1. Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда [2]

Исследование	Тип болезни Виллебранда					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Количество тромбоцитов	N	N	↓ / N	N	N	N
Время свертывания	↑ / N	↑	↑	↑	N	↑
AЧТВ	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N
FVIII:C	↓ / N	↓ / N	↓ / N	↓ / N	↓	< 10%
vWF:RCo	↓	< 20%	↓	↓	N / ↓	< 5%
vWF:Ag	↓	↓ / N	↓ / N	↓ / N	N / ↓	< 5%
vWF:CB	↓ / N	↓↓	↓	↓ / N	N / ↓	< 5%
Отношение vWF:RCo / vWF:Ag	> 0,7	< 0,7	< 0,7	N / ↓	> 0,7	Вариабельно
RIPA	↓ / N	↓ / N	↑ при низкой концентрации	↓ / N	N	Отсутствует
Мультимеры vWF	N / ↓	Abs высокомолекулярных мультимеров	Abs высокомолекулярных мультимеров	N	N	Отсутствует

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели:

1. Анамнез заболевания, который должен включать 2 геморрагических эпизода, требующих терапии или 3 геморрагических эпизода одной и той же локализации.
2. Отягощенная наследственность - повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства.
3. Лабораторные данные.

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

Дифференциальная диагностика [2,3]

Дифференциальный диагноз БВ у взрослых проводят со следующими заболеваниями:

- наследственные тромбоцитопатии;
- гемофилия;
- болезнь Рандю-Ослера;

- геморрагические мезенхимальные дисплазии;
- тромбоцитопении;
- дефицит других факторов свертывания крови (VII, X, XI, XII, XIII).

Лечение [1,2,3]

Цель лечения БВ - повышение концентрации или замещение функционально неполноценных факторов свертывания крови. Лечение может быть профилактическим или по требованию - при кровотечении. Пациентам с БВ регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией. Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы, желудочно-кишечных и маточных кровотечениях профилактический режим может стать оптимальным методом лечения пациентов с БВ.

Не все пациенты с БВ нуждаются в назначении терапии. Критерием начала лечения при наличии верифицированного диагноза БВ являются следующие показатели:

возникновение умеренных/тяжелых, спонтанных/посттравматических кровотечений;

хирургическое вмешательство;

рецидивирующие кровотечения любой степени тяжести, снижающие качество жизни.

Поскольку БВ является комплексным заболеванием, возникающим в результате различных генетических дефектов и различающимся по степени тяжести, в терапии может использоваться широкий спектр лекарственных препаратов, помимо заместительной терапии плазматическими концентратами FVIII, содержащими vWF. Такие методы включают использование гормонов, антифибринолитических средств и десмопрессина (DDAVP):

- десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина), одним из эффектов которого является выброс VIII фактора свертывания и VWF из сосудистой стенки; по 0,3 мкг/кг п/к, в/м, в/в медленно;
- транексамовая кислота 10-20 мг/кг в/в, затем *per os* 2-4 раза в день;
- этамзилат (дицинон) 125-250 мг в/м, в/в или 500-750 мг *per os*, 3-4 р/день;
- концентрат фактора VIII, содержащий VWF (1 МЕ - 2% фактора VIII, 1,5% VWF). Расчет дозы по формуле:

$$X = M \times (L - P) \times 0,5 \text{ (рекомендации ГНЦ МЗ РФ),}$$

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;

- фактор VIII рекомбинантный (при ингибиторной форме).

Список литературы

1. Стуклов, Н. И. Физиология и патология гемостаза : учеб. пособие / под ред. Н. И. Стуклова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 112 с.
2. Болезнь Виллебранда. Клинические рекомендации. 2018 год.
3. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. 1722 с.