

Принципы
дифференциальной
диагностики коагулопатий

План лекции «Принципы дифференциальной диагностики коагулопатий»

1. Понятие о геморрагических состояниях
2. Типы кровоточивости
3. Что такое гемофилия, разновидности гемофилий и их диагностика
4. Дефицит других плазменных факторов
5. Болезнь Виллебранда, типы Болезни Виллебранда, клиническая картина
6. Диагностика Болезни Виллебранда

Геморрагические состояния
системы гемостаза
(коагулопатии)

Приобретенные:
Заболевания,
в основе
которых лежит
патология одного или
нескольких звеньев
системы гемостаза
и проявляющиеся
геморрагическим
синдромом
или склонностью
к его возникновению.

Наследственные
геморрагические
коагулопатии
связаны с генетически
детерминированным
дефицитом
активности факторов
крови.
В большинстве случаев
имеется изолированный
дефект одного из факторов,
однако, возможны
комбинированные дефекты.

Методологические основы диагностики нарушений гемостаза

Из клинических ориентиров наиболее важны следующие:

■
Анамнез
о давности
заболевания,
возможность
наследственног
о
его
характера и
половой
принадлежност

Определение типа
кровоточивости
у больного и
его родственников.

Данные о
предшествующих,
фоновых
болезнях и
воздействиях,
с которыми может быть
связана кровоточивость.

и.

ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Гематомный тип характеризуется появлением даже после очень небольших ушибов, крайне болезненных кровоизлияний в ткани, в полости суставов, под фасции и апоневрозы, в забрюшинное пространство и в полость живота. Характерен для гемофилий.

Смешанный - микроциркуляторно-гематомный - характеризуется не просто сочетанием этих двух вариантов, но и рядом присущих только ему качественных особенностей:

а) петехиальные геморрагии возникают, как правило, раньше, бывают более частыми, чем гематомы

б) гематомы чаще немногочисленные, но нередко достигают очень больших размеров, располагаются в подкожной и забрюшинной клетчатке;

в) кровоизлияния в суставы очень редки, не ведут к развитию деформирующих артрозов;

Чаще встречается при дефиците фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков

Васкулитно-пурпурный тип - объединяет геморрагии, обусловленные воспалительными изменениями микрососудов и периваскулярной ткани. Эти изменения чаще обусловлены иммунным поражением сосудов (геморрагический микротромбоваскулит Шенлейна-Геноха, узловая эритема) или инфекции (геморрагическая лихорадка, вирусные и септические микроваскулиты).

Ангиоматозный тип встречается при телеангиоэктазиях, ангиоматозах, артериовенозных шунтах. Отличается упорными повторяющимися кровотечениями из дисплазированных сосудов, чаще определенной локализации – например, при болезни Рандю-Ослера, без кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку и другие ткани.

Микроциркуляторный (петехиально-синячковый) характеризуется появлением мелких, безболезненных, точечных или пятнистых, не напряженных и не расслаивающих ткани геморрагий на коже, часто сочетающихся с меноррагиями, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен. Геморрагии легко провоцируются травмированием микрососудов. Характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, передозировки антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитарного гемостаза.

Виды кровоточивости

Основной вопрос при геморрагических проявлениях (микроциркуляторного типа): **Являются ли кровотечения у больного следствием нарушений в системе гемостаза или они связаны с местными сосудисто-тканевыми изменениями?**

Вид кровоточивости	Другие наиболее частые причины повышенной кровоточивости (местные изменения)
Носовые кровотечения	Местный дефект (ринит, дефект сосудов) артериальная гипертензия
Десневые кровотечения	Пародонтоз
Меноррагии	Полипы, эрозии, опухоли гениталий
Гематурия	Местное повреждение урологического тракта (камни, опухоли, полипы)
Желудочно-кишечные кровотечения	Язвенные поражения слизистой, опухоли желудочно-кишечного тракта
Кровохарканье	Тромбоэмболия легочной артерии, рак легких или туберкулез

Клинико-патогенетическая классификация причин кровотечений

I. Кровотечения, обусловленные местными деструктивно-некротическими процессами: *новообразования, гранулемы и язвы, токсические и дистрофические поражения органов.*

II. Кровотечения травматического происхождения: *при травмах, хирургических вмешательствах*

III. Кровотечения, обусловленные аномалией или поражением сосудов:

- 1. Врожденные вазопатии и мезенхимальные дисплазии.*
- 2. Приобретенные поражения сосудов при атеросклерозе, васкулитах, ангиопатии.*

IV. Кровотечения, обусловленные дефектами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

- 1. Тромбоцитопении*
- 2. Тромбоцитопатии наследственные и приобретенные*
- 3. Болезнь Виллебранда*

Клинико-патогенетическая классификация причин кровотечений

V. Кровотечения, обусловленные дефектами коагуляционного гемостаза и фибринолиза

1. Врожденные коагулопатии (*гемофилии А, В, С, гипопроконвертинемия, парагемофилия, б-нь Стюарта-Прауэра, гипопротромбинемия, дис-, афибриногенемия, дефицит XIII фактора*)
2. Приобретенные коагулопатии (*обусловленные патологией печени, наличием специфических ингибиторов факторов, витамин К-дефицитным состоянием, ДВС-синдромом, лечением гепарином*)
3. Аномалии фибринолиза.

Гемофилии

Гемофилия А-заболевание, сцепленное с полом. Дефицит фактора VIII. Болеют **лица** мужского пола

Гемофилия В- заболевание, сцепленное с полом. Дефицит фактора IX. Болеют лица мужского пола

Гемофилия С- дефицит фактора XI . Дефицит фактора передается как аутосомно- рецессивный признак.

Гемофилия А

- Геморрагическая коагулопатия, связанная со снижением активности фактора. Выделяют наследственную и приобретенную. Ген фактора VIII находится в X- хромосоме. Женщины являются носителями. По статистике встречается от 3-20 случаев на 100 000 мужского населения.

- **Клиническая картина**

Отсроченные *кровотечения и кровозлияния*
после травмы

(затруднительно
образование плотного тромба,
что приводит к кровотечению)

Анемия

Гематомы мышц и суставов

Неврологическая симптоматика

Классификация гемофилии А

Средняя :

- Активность фактора 1-5%. Возраст проявления- 1-3 года. Кожный гемосиндром по гематомному типу, но слегка выражен. Кровоизлияния в мышцы, мягкие ткани, суставы.

Тяжелая форма:

- Активность фактора меньше 1%. Возраст проявления- до 1 года. Выраженный кожный гемосиндром по гематомному типу. Кровоизлияния в мышцы, мягкие ткани, суставы.

Легкая:

- Активность больше 5% но меньше 30%. Проявляется в любом возрасте. Длительные кровотечения после оперативных вмешательств. Другие геморрагические проявления бывают редко.

Гемофилия А

Фактор VIII –антигемофильный глобулин А, циркулирует в крови в трех формах: коагулирующая единица (VIII к), основной антигенный маркер (VIII АГ), и фактор Виллебранда (VIII ФВ), связанный с АГ. Синтезируется в печени , принимает участие в образовании протромбиназы. У больных гемофилией снижено содержание (VIII к), а VIIIФВ в норме, поэтому длительность кровотечения в пределах нормы, а при болезни Вилебранда удлинена

Ингибиторная форма гемофилии А

Осложнение терапии препаратами фактора VIII.

Проявляются у 5-20% с тяжелой формой гемофилии А, получавших терапию концентратами фактора VIII.

Выявляются антитела к концентрату фактора VIII из-за длительного применения высоких доз препарата. При высоком титре антител весь препарат связывается и выводится из кровотока, что создает значительные трудности при оказании гемостатической помощи.

Необходимо знать активность развившегося ингибитора.

Для этого определяют титр антител методом Бетезда (при титре до 5 БЕ невозможно применение высоких доз препарата VIII, если больше 5 БЕ, необходимы другие препараты).

Наиболее часто применяют в этих случаях препараты

FEIBA и NovoSeven

Активность ингибитора

Принцип метода основан на том, что при определении активности ингибитора, у него во время инкубации с эталонной нормальной плазмой увеличивается способность снижать активность фактора VIII, за счет появления антител к фактору.

Ингибитор может появляться и у прежде здоровых людей, особенно при беременности или иммунизации. Ингибитор провоцирует кровотечение и снижает эффективность заместительной терапии.

Исследование активности ингибитора по методу Бетезда

За 1 ЕД Бетезда принято такое количество антител, которое блокирует 50% активности фактора VIII в контрольной плазме. Метод основан на тесте смешивания. Плазма пациента последовательно разводится до концентрации, которое блокирует 50% или менее активности фактора VIII в контрольной плазме, после чего, зная степень разведения плазмы пациента, можно вычислить активность ингибитора. Для большей точности учитывают 2-3 результата с вычислением среднего арифметического.

Диагностический алгоритм

1 этап: выполняются скрининговые тесты: время кровотечения, ПВ, АЧТВ, фибриноген, количество тромбоцитов.

2 этап: уточняющие тесты на присутствие ингибитора

После выявления удлинения АЧТВ и снижения активности фактора (VIII) проводится тест смешивания. Плазма пациента смешивается с контрольной плазмой в соотношении 1:1. АЧТВ и активность фактора определяется немедленно и после инкубации в течении 1 часа при температуре 37 градусов. Если активность в обоих тестах равна 50% данных за ингибитор нет. Если активность ниже 50% только в инкубированной пробе, имеются данные за наличие ингибитора к фактору VIII.

Гемофилия В

Геморрагическая коагулопатия, возникающая вследствие снижения активности фактора IX.

Различают также три формы по тяжести:
Крайне тяжелая (меньше 1% Активности, тяжелая 1-2% фактора IX), средняя-2-5%, легкая больше 6-24%)

Встречаются врожденные и приобретенные формы.

Встречается заболевание с частотой 1 на 30 000 случаев мужского населения.

Причина меньшей частоты встречаемости этого заболевания кроется в меньшем размере гена и молекулы фактора IX, чем гена и молекулы фактора VIII.

Гемофилия В

Кристмас- фактор, антигемофильный глобулин В, образуется в печени. Ген в X хромосоме, в другом локусе, отстоящем от локуса гемофилии А. Минимальный уровень гемостатики 20-25%.

Приобретенный дефицит обнаруживается при заболеваниях печени, нефротическом синдроме, болезни Гоше.

Гемофилия С

Активная форма образуется при участии фактора X11. Врожденную недостаточность фактора X1 называют болезнью Розенталя, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болеют мужчины и женщины. Минимальный гемостатический уровень фактора X1 15-25%. При более низкой активности риск развития кровотечений очень велик.

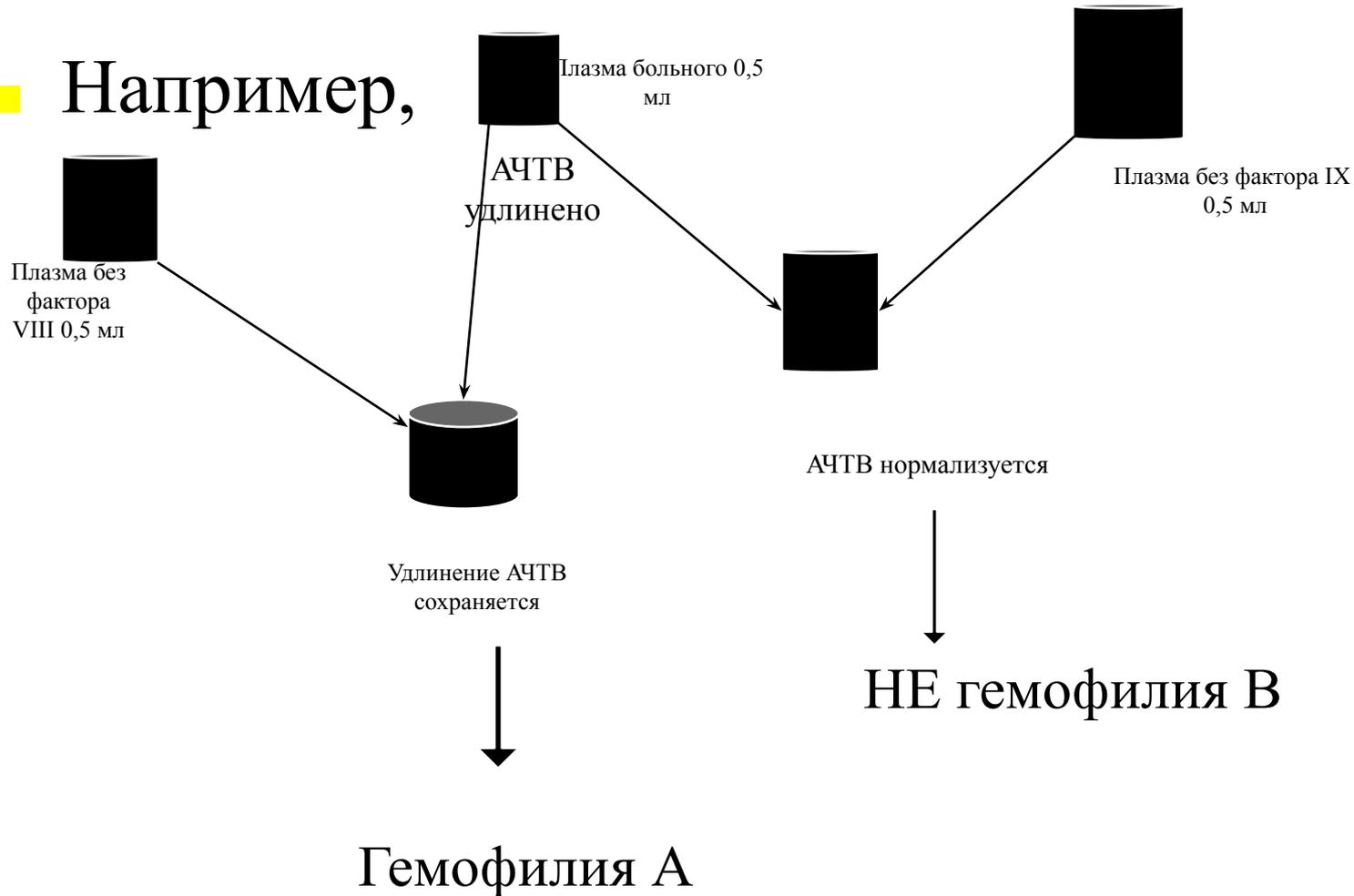
Дифференциация дефицита факторов VIII, IX, XI

Результат при дефиците факторов

Лабораторный тест	Фактор VIII	Фактор IX	Фактор XI	Иммунный ингибитор
АЧТВ при добавлении адсорбированной плазмы	Норма	увеличено	норма	увеличено
АЧТВ при добавлении старой сыворотки	Увеличено	норма	норма	Увеличено
АЧТВ при добавлении смеси адсорбированной плазмы и сыворотки	норма	норма	норма	Увеличено

Выявление дефицита факторов с использованием принципа заменных проб

■ Например,



Дефицит факторов II, V, VII, X.

- При одновременном удлинении времени свертывания в протромбиновом времени и АЧТВ-тестах необходимо оценивать активность факторов II, V, VII, X.

- Дефицит их может наблюдаться при дисфункции печеночных клеток, при приеме оральных антикоагулянтов, при аутоиммунных заболеваниях, при гиперчувствительности к лекарственным препаратам (антибиотики, нитрофураны, сульфаниламиды и др).

Дифференциация дефицита факторов VII, V, X, II протромбинового комплекса в тестах с гетерогенными коагулазами

Лабораторный тест	VII	V и X	II, I	гепарин,АНД
Лебетоксовый, активирует X и v (яд гюрзы больше, чем на 3 сек с К)	Норма	Нарушение	Нарушение Нарушение	
Эхитоксовый (яд эфы, АКТИВАТОР ФII, обр-ся МЕЙЗОТРОМБИН)	Норма	норма	Нарушение нмг	нет(кроме
протромбиновый	Нарушение	Нарушение	Нарушение	

Дефицит факторов VII и X

- Врожденный дефицит фактора VII (гипопротромбинемия) передается как аутосомно-рецессивный признак. Клинических проявлений нет если активность фактора выше 5%. Если активность фактора ниже 3%, геморрагический синдром похож на проявления у больных с тяжелой формой гемофилии А.

- Дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра) передается как аутосомно-рецессивный признак. Наследственный дефицит встречается в популяциях с частыми родственными браками. Геморрагические проявления встречаются при активности фактора около 1-25% у гомозиготных особей. При тяжелой форме проявления похожи на клинику гемофилии А.

Кровотечения, возникающие у больных после операции на предстательной железе, при язвенном поражении ЖКТ, при кровоизлияниях в глаза (гифемах) могут быть связаны с избыточным фибринолизом.

■ Факт повышенного фибринолиза, как причина кровоточивости, устанавливается по следующим лабораторным данным:



- Выявление увеличения тромбинового времени,
- Ускорение лизиса эуглобулинового сгустка,
- Повышение уровня продуктов деградации фибриногена (ПДФ).

Болезнь фон Виллебранда — наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных петехиально-гематомных кровотечений.

Группа родственных по патогенезу геморрагических диатезов, обусловленных либо нарушением синтеза, либо качественными аномалиями фактора Виллебранда



<https://www.pinterest.com/.../995014729891823>

- Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Проявляется у обоих полов, с большей частотой у женщин (59%)
- По эпидемиологическим данным распространенность – 1 %
- Симптомы повышенной кровоточивости, требующие лечения, наблюдаются примерно у 125 пациентов на 1 млн. человек
- Распространенность тяжелой (рецессивной) формы составляет 0,5-5 случаев на 1 млн. человек

Болезнь Виллебранда

- **Причина кровотечений**
- 1. Нарушение свертываемости крови из-за снижения активности или отсутствия фактора Виллебранда (обеспечивает адгезию тромбоцитов на коллагене и защищает VIII фактор от протеолиза)
- 2. При болезни Виллебранда снижается содержание серотонина и развивается патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости
- 3. При болезни Виллебранда наблюдаются самые длинные кровотечения, т.к. нарушены все три звена гемостаза.

Болезнь Виллебранда определяется у пациентов с аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями, обусловлен появлением ингибитора против фактора Виллебранда, качественными аномалиями фактора VIII в связи с адсорбцией высокомолекулярных мультимеров патологическими белками.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ

Все о факторе Виллебранда

- Синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах,
■ $T_{1/2}$ – 9-15 часов;
- Хранится в тельцах Вейбэл-Пэлэда эндотелиоцитов и альфа-гранулах мегакариоцитов и тромбоцитов, откуда секретировается в плазму;
- Описано более 500 мутаций (генетическая диагностика затруднена);
- После секреции в плазму, мультимеры фактора Виллебранда подвергаются расщеплению ферментом ADAMTS 13;
- Наиболее активными в отношении взаимодействия с тромбоцитами и коллагеном являются крупные мультимеры фактора Виллебранда;
- Связывание с ф. VIII не зависит от размера мультимеров фактора Виллебранда
- Предотвращает преждевременное расщепление ф. VIII и удаление из циркуляции ($T_{1/2}$ удлиняется от 1 часа до 18 часов)

В циркулирующей крови фактор Виллебранда находится в комплексе с фактором XIII:K свертывающей системы крови, а в эндотелии сосудов и в альфа – гранулах тромбоцитов не связан с ним.

■

Варианты взаимодействия фактора VIII

наименование	Сокращенное обозначение	Функциональная характеристика
Прокоагулянтная часть	УШ:К (УШ:С)	Обладает антигемофильной активностью, снижен при гемофилии А, взаимодействует с фактором IX, слабоантигенный.
Антигенный маркер УШ:К	УШ:Kar (УШ:Car)	Взаимодействует с иммунными ингибиторами фактора УШ:К
Фактор Виллебранда (кофактор ристомицина)	УШ:ФВ (УШ:Ркоф)	Контролирует время кровотечения, участвует в адгезии тромбоцитов и в их ристомицин – агрегации, влияет на активность УШ:К в мультимерах.
Антигенный белок, связанный с УШ:Ркоф	УШ:РАr	Основной антиген комплекса, тесно связанный с фактором Виллебранда и вместе с ним продуцируемый в эндотелии. Возможно является белком носителем, участвующим в организации мультимеров, и кофактором УШ:К.

3 типа болезни Виллебранда:



Тип 1 (70–80%) снижение уровня фактора Виллебранда, нормальное распределение мультимеров ФВ.



Тип 2 (15–20%) уровень фактора Виллебранда нормальный, но нарушена функциональная активность.



Тип 3 (до 5%) фактор Виллебранда отсутствует (1-5:1000 000). Тяжелое течение.

Классификация болезни Виллебранда

1-й тип

- обусловлен частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда
- снижение прокоагулянтной активности фактора VIII
- снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином
- снижение ристоцетин-кофакторной активности
- снижение антигена фактора Виллебранда

2 тип

- обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров и подразделяется на подтипы: 2А, 2В, 2М, 2N.
- **подтип 2А** - нарушения двух различных механизмов: дефекта синтеза высокомолекулярных мультимеров и повышения протеолиза фактора Виллебранда.
- **подтипе 2В** - повышенное сродство фактора Виллебранда к рецептору на мембране тромбоцитов гликопротеину Ib.
- **подтип 2М** - нарушение связи фактора Виллебранда с рецептором гликопротеином Ib на мембране тромбоцитов.
- **Подтип 2N** - нормальный уровень фактора Виллебранда и низкая прокоагулянтная активность, что обусловлено нарушением связи фактора VIII и фактора Виллебранда.

Классификация болезни Виллебранда

3-й тип

- тяжелая форма с полным дефицитом фактора Виллебранда.
 - форма характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке.
 - уровень фактора VIII ниже 10 %.
 - у пациентов с 3-м типом имеется вероятность появления аллоантител к фактору Виллебранда.
-
- Существует **тромбоцитарный тип болезни Виллебранда**, который обусловлен мутацией в гене тромбоцитарного рецептора гликопротеина Ib, вследствие которой повышается чувствительность данного рецептора к высокомолекулярным мультимерам фактора Виллебранда. Фенотип аналогичен подтипу 2В.

Основные подтипы болезни Виллебранда

Подтип <i>(Встречаемость)</i>	Характер нарушения фактора Виллебранда
2A <i>(10-15%)</i>	Отсутствие больших и средних мультимеров
2B <i>(менее 5%)</i>	Повышенная аффинность (сродство) к гликопротеину тромбоцитов GP1b, большие мультимеры снижены
2N <i>(редко)</i>	Качественный дефект со сниженной аффинностью к фVIII:C
2M <i>(описаны единичные случаи)</i>	Сниженная аффинность к гликопротеину тромбоцитов GP1b без нарушения мультимерной структуры, проявляется снижением ристомицин-кофакторной активности при нормальном количественном и качественном составе мультимеров.

Клиническая картина

- Кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов.
- Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых, протекают преимущественно по микроциркуляторному типу.
- У пациентов с резким дефицитом фактора VIII наблюдаются обильные и продолжительные кровотечения (носовые, десневые, маточные), также кровоизлияния в мышцы и суставы, длительные кровотечения при травмах, удалении зубов, операциях.
- В детском возрасте часто бывают кровотечения из слизистых оболочек полости рта, носовые кровотечения, синяки на коже.
- Более тяжелое течение геморрагического диатеза отмечается во время или вскоре после перенесенных инфекционных заболеваний.
- Наиболее вероятным пусковым механизмом кровотечения на фоне инфекции является нарушение проницаемости сосудов и появление кровотечений диapedезного типа.

Лабораторная диагностика болезни Виллебранда

- **Скрининговые тесты**
- Время кровотечения - удлинено не более, чем у 50% больных, не коррелирует с эффективностью заместительной терапии
- АЧТВ (удлинено при дефиците ф. VIII)
- Число тромбоцитов

- **Диагностические тесты**
- Концентрация антигена ФВ (vWF:Ag);
- Ристоцетин-кофакторная активность ФВ в плазме (vWF:RCo)
- Активность фактора VIII (FVIII:C);
- Агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная ристоцетином (RIPA);
- Коллаген связывающая активность ФВ (vWF:CB);
- Фактор-VIII-связывающая активность ФВ (vWF:FVIIIb)
- Мультимеры фактора Виллебранда (электрофорез)

Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином -RIPA

При проведении обычного теста на агрегацию тромбоцитов с использованием ристоцетина как активатора, оценивается суммарная активность ф.Виллебранда и тромбоцитов. На основе анализа приведенного графика агрегационного теста сложно сказать, что лежит в основе заболевания - патология тромбоцитов или патология ф.Виллебранда.

Конечный процент агрегации зависит в большей степени от тромбоцитов, а наклон самого крутого участка графика, аппроксимируемого прямой, зависит в основном от фактора Виллебранда.



График зависимости оптической плотности (ось Y) от времени (ось X). Зеленым цветом выделена кривая, соответствующая нормальной плазме, красным – соответствующая плазме, с низкой концентрацией ф.Виллебранда.

Точно количественно оценить суммарную активность ф.Виллебранда можно с помощью теста Ристоцетин-кофактор.

Ристоцетин-кофакторная активность

vWF:RC₀

Принцип метода: Специально приготовленные контрольные тромбоциты инкубируются с ристоцетином. Без участия ф.Виллебранда тромбоциты не могут агрегировать.

После добавления плазмы пациента/контрольной происходит агрегация тромбоцитов.

Уровень агрегационной активности тромбоцитов пациента определяют по калибровочному графику.

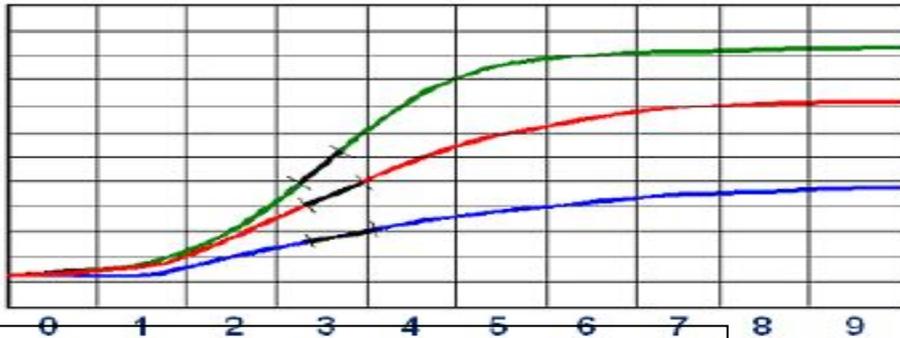
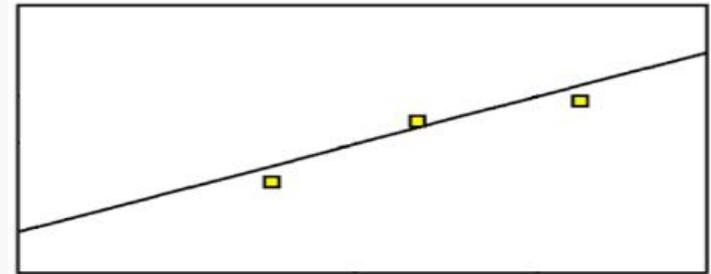


График зависимости оптической плотности (ось Y) от времени (ось X).
Разведения плазмы: зеленая линия 100%, красная линия 50%, синяя линия 25%.



Калибровочный график зависимости угла наклона агрегационной кривой от известного процента активности ф. Виллебранда. Отложено по осям: lg угла наклона (ось Y), lg % активности (ось X).
Линейность достигается за счет логарифмирования.

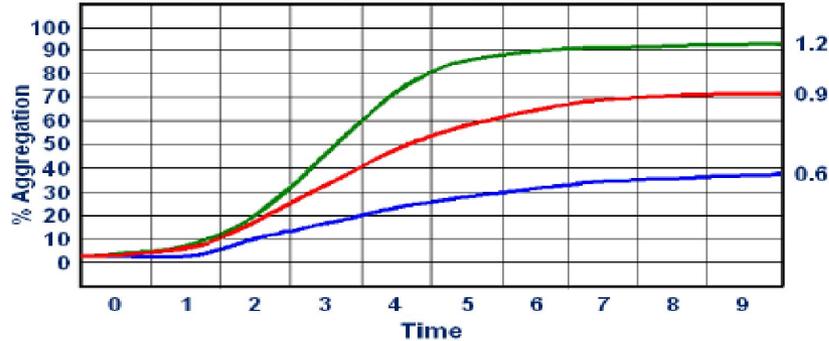
Угол наклона кривой пациента интерполируется по калибровочному графику для нахождения процента активности. Полученный результат корректируется с соответствующим разведением и установленной активностью ф. Виллебранда контрольной плазмы.

Нормальный диапазон значений для активности ристоцетин-кофактора для взрослого населения составляет 58÷166%.

Тест с ристоцетином для выяснения подтипа болезни Виллебранда

Если результат теста «Ристоцетин кофактор» у больного дал значение менее 58% агрегации, то нужно выяснить подтип болезни Виллебранда.

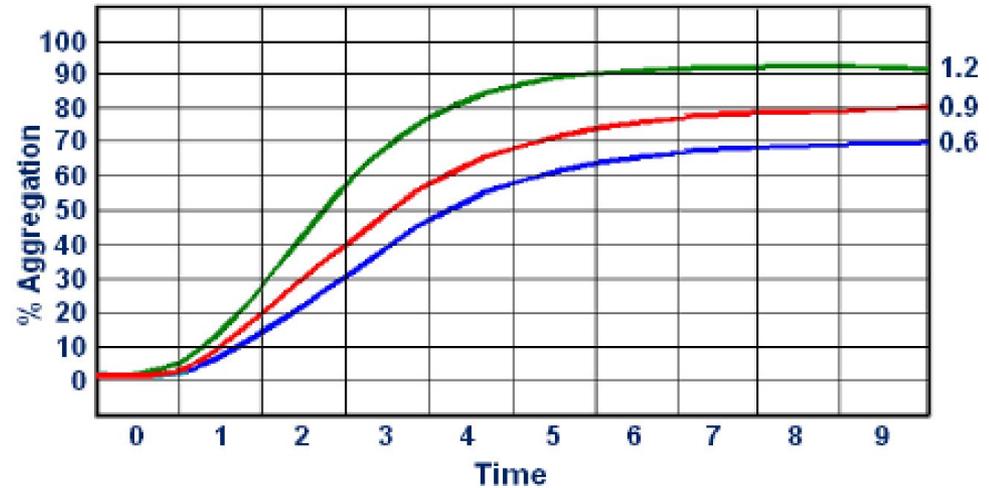
Ответ здорового пациента



Для этого плазма больного анализируется с добавлением трех концентраций ристоцетина:

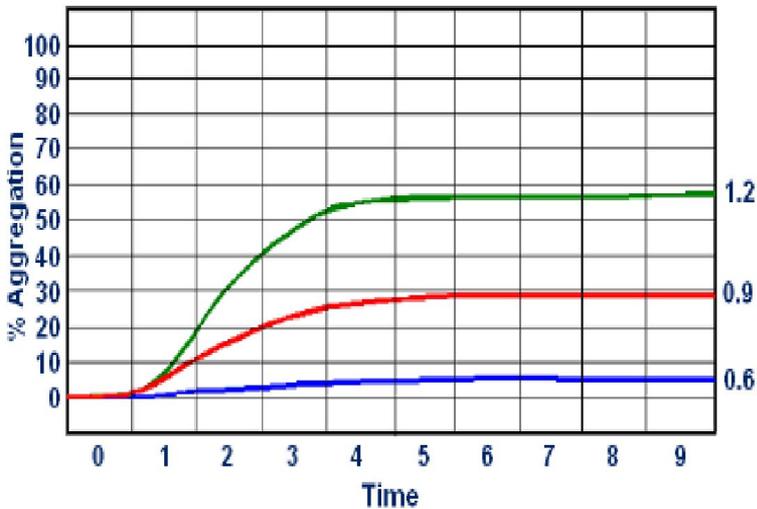
1.2 мг/мл , 0.9 мг/мл, 0.6 мг/мл

2b - тип болезни Виллебранда



Если пациент болен (*2b - тип*), то самая верхняя кривая должна превышать 60% агрегации. Ответ на остальные концентрации должен лежать совсем недалеко от ответа на концентрацию 1.2 мг/мл

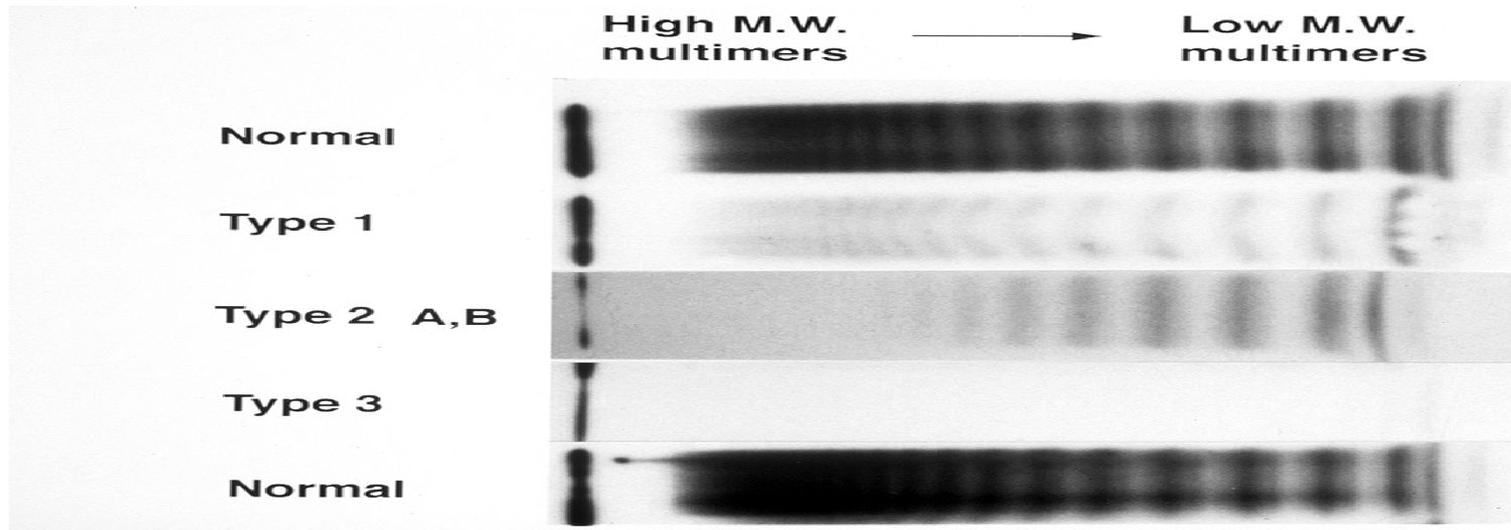
1 тип болезни Виллебранда



Если пациент болен (*1 - тип*), то самая верхняя кривая должна быть ниже 60%

агрегации. Ответ на остальные концентрации должен пропорционально уменьшаться

Определение мультимерности ФВ (иммуноэлектрофорез)



Коллаген связывающая активность vWF:CB

Иммуноферментный метод определения адгезивных свойств ФВ

-«Скрининговый» функциональный тест

-Позволяет с большей точностью, чем vWF:RC₀, выявлять формы болезни, при которых происходит снижение высокомолекулярных мультимеров ФВ (2А, 2В)

- Референсные значения – 60 – 130 %

Лабораторная диагностика

Отношения: $vWF:RCo/ vWF:Ag$ $FVIII/vWF:Ag$

$vWF:Ag$
 $vWF:RCo$ } норма
FVIII

Фактор Виллебранда очень низкий или не определяется

$vWF:RCo/ vWF:Ag \approx 1$

$FVIII/vWF:Ag \approx 1$

$vWF:RCo/ vWF:Ag < 0,7$

$FVIII/vWF:Ag < 0,7$

*Болезнь Виллебранда и гемофилия А
исключены*

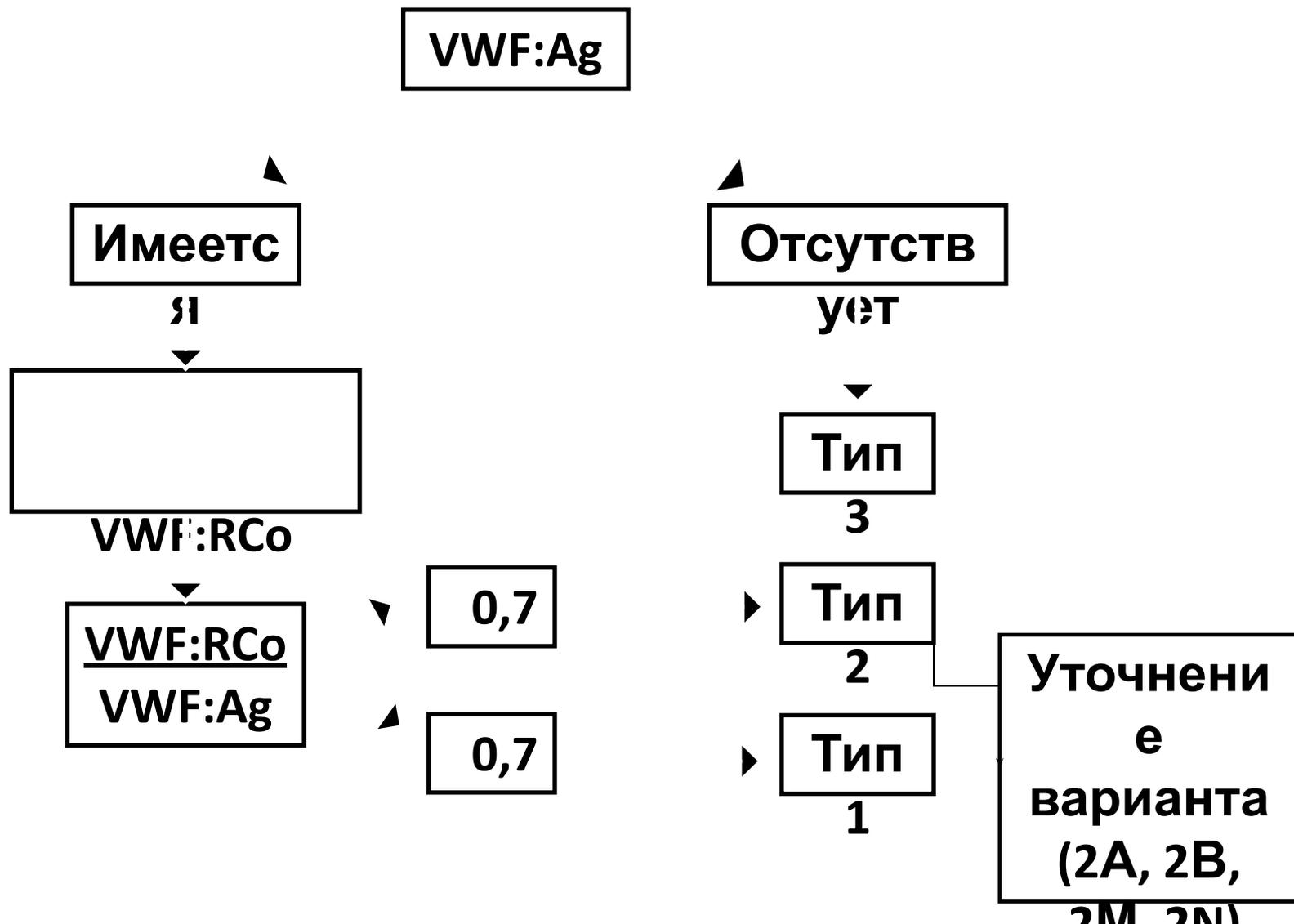
Болезнь Виллебранда тип 3

Вероятнее болезнь Виллебранда тип 1

*Вероятнее болезнь Виллебранда тип 2
(2A, 2B, 2M)*

*Вероятнее болезнь Виллебранда тип 2N
или гемофилия А*

Возможный диагностический алгоритм



Дифференциальный диагноз форм болезни Виллебранда

Тип	ФВ:Ag	ФВ:RCo	RIPA	VIII:C	Мультимеры
1	↓ или ↓↓	↓ или ↓↓	Норма или ↓	Норма или ↓	Все типы мультимеров, но «мало»
2A	+/- ↓	↓↓↓	↓↓	Норма или ↓	Отсутствуют большие и средние формы
2B	+/- ↓	↓ или ↓↓	↑, +Тц м.б. ↓	Норма или ↓	Отсутствуют большие формы
2M	+/- ↓	↓↓	↓	Норма или ↓	Все типы мультимеров
2N	+/- ↓	Норма или ↓	Норма	↓↓↓	Все типы мультимеров
3	Отсутств.	Отсутств.	Отсутств.	↓↓↓	Отсутств.

Клинический пример

Показатель	Результат	Норма
Получаемое лечение	нет сведений	
АЧТВ (IL)	41.60	25,4 - 39,9 сек
R (ачтв)	1.3	0,9 - 1,2
Протромбиновая активность по Квику	91.00	70 - 140 %
МНО (IL)	1.06	0,9 - 1,2 индивидуально при АНД
Тромбиновое время (IL)	23.60	15,8 - 24,9 сек
Фибриноген (IL)	2.99	2,8 - 4,7 г/л
VIII фактор активность (IL)	37	50 - 160 %
РФМК-тест (офт)	4,5	3 - 4 г/л*10 ⁻²
Антиген фактора Виллебранда (IL)	21.60	Гр.крови I - 42 - 141 % Гр.крови II, III, IV - 66 - 176 %
Ристоцитин кофакторная акт.ф.Виллеf 9,4		Гр.крови I - 48,2 - 201,9 % Гр.крови II, III, IV - 60,8 - 239,8 %
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ		
Спонтанная	1,63	1 - 1,6 ед
АДФ-индуцированная		
5 мкМ АДФ	53	25 - 68 %
Ристоминин индуцированная	3,8	56 - 80 %

Женщина 30 лет, мама ребенка больного болезнью Виллебранда. Пришла на прием к гематологу с целью исключения болезни Виллебранда. В анамнезе длительные менс кровотечения.

По лабораторным данным болезнь Виллебранда тип 2

$$vWF:RCo/ vWF:Ag=0,43 < 0,7$$

$$FVIII/vWF:Ag=1,71$$

Лабораторная оценка гемостаза при кровоточивости

Внутр. путь гемостаза	АЧТВ
Внешний путь гемостаза	ПВ / ПО / МНО
Фибринообразование	Фибриноген, ТВ или рептилазное время
Активность факторов	ф. II + V + VII или X (на базе ПВ), ф. VIII + IX + XI или XII (на базе АЧТВ), ф. XIII
Ингибиторы факторов	Микс-тесты ПВ / АЧТВ (с инкубацией), люпус-антикоагулянт, ингибиторы ф. VIII / IX
Болезнь Виллебранда	Активность ф. VIII, vWF:RCo, vWF:Ag, кривая ответа на ристоцетин, мультимеры vWF
Функция тромбоцитов	Агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, тромбином, коллагеном, ристоцетином
Фибринолиз	Лизис эуглобулинов, PAI-1
ДВС	D-димер (колич.), АЧТВ, ПВ, фибриноген

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!