

# Болезнь Виллебранда у детей

Пшеничная К.И.

СПб ГПМА, Кафедра педиатрии с курсами  
перинатологии и эндокринологии ФПК и ПП

# Частота нарушений в системе гемостаза.

- Болезнь Виллебранда (с учётом лёгких и среднетяжёлых форм) 1– 1,5% (Budde et al., 1998, Пособие для врачей, М.2013)
- Предполагаемая распространённость дефектов тромбоцитарного звена гемостаза, среди которых б-нь Виллебранда занимает одно из главных мест, – 5-10% среди населения (Иванова Н.С. С соав., 1987, Болотина Е.Д., 1984., Ten Cates, 1978)
- 25% девочек пубертатного возраста страдают маточными кровотечениями на фоне регулярного цикла (Коколина В.Ф., 2006), что чаще всего бывает обусловлено дефектами системы гемостаза

Н.В! «Низкий процент выявления болезни Виллебранда связан с трудностями диагностики и недостаточной информированностью сотрудников лечебных учреждений»  
«Фантастическая гиподиагностика бВ»-Свирин П.В., 2014г.

На основании международного опыта диагностики и лечения болезни Виллебранда этот вид патологии представляет собой «... генетически детерминированное полиморфное заболевание с высокой распространённостью, большим числом лёгких и малосимптомных клинических форм, характеризуется вариабельностью лабораторных показателей, частоты и степени проявления геморрагических симптомов» (*Гематология и трансфузиология, 2013, №4*)

**Болезнь Виллебранда** – наиболее частое геморрагическое заболевание, вследствие количественных или качественных нарушений фактора Виллебранда (ФВ).

- врождённое вызывается дефектами гена в 12 паре хромосом, контролирующего образование ФВ (известно более 200 мутаций), наследуется аутосомно-доминантно
- приобретенное: синдром при заболеваниях сердца, сосудов, щитовидной железы, онкологической патологии. системных заболеваниях соединительной ткани и др.

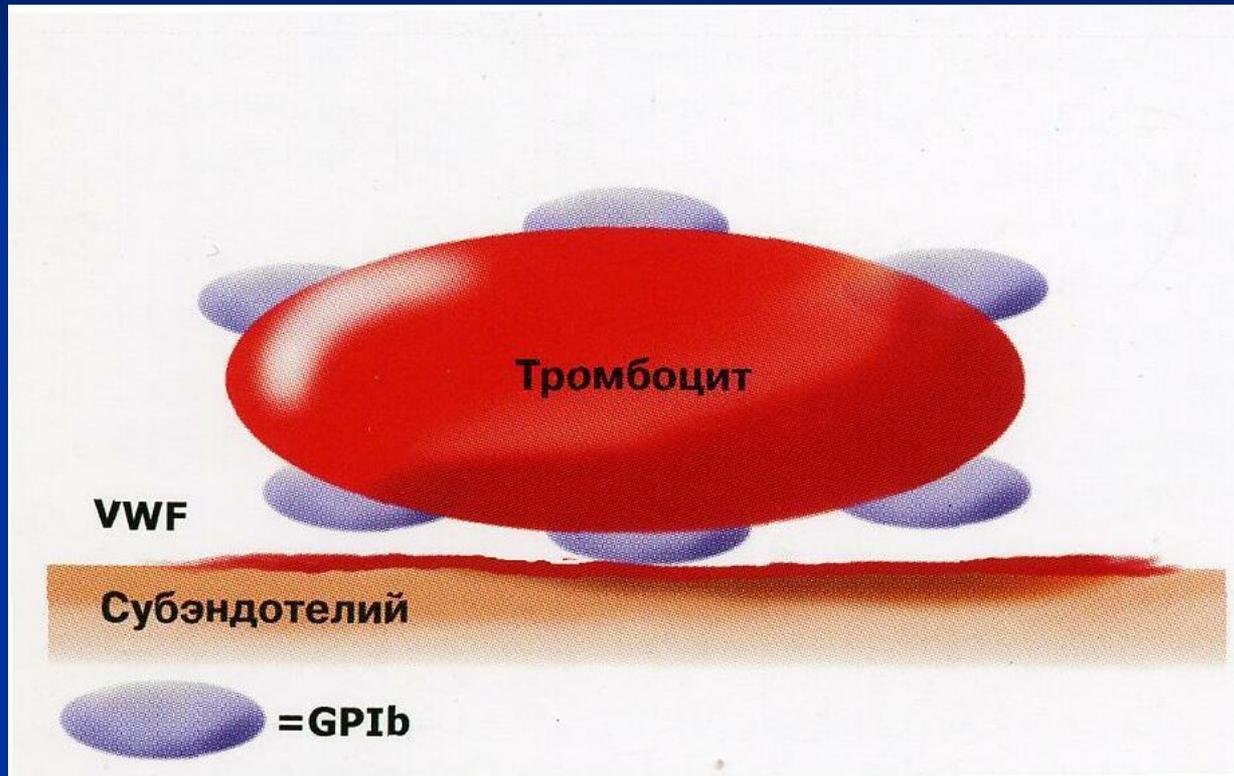
**Система гемостаза – совокупность механизмов, обеспечивающих циркуляцию крови в замкнутом сосудистом русле в физиологических условиях, профилактику кровоточивости и остановку кровотечения при повреждениях.**

**Механизмы (звенья) гемостаза:**

1. Тромбоцитарный (клеточный)
2. Сосудистый
3. Плазменный (коагуляционный)

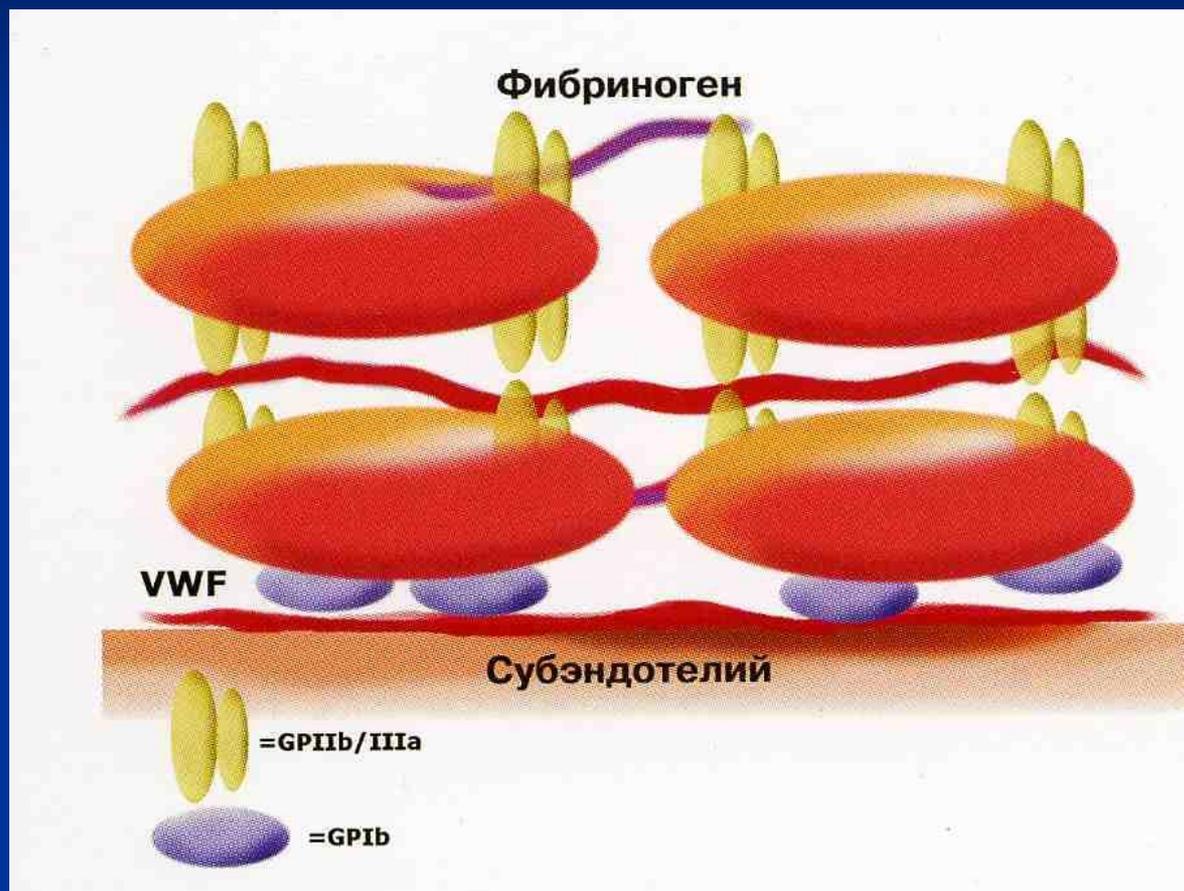
# Адгезия тромбоцитов

(Lethagen, S., 2002, Hemostasis and bleeding disorders )



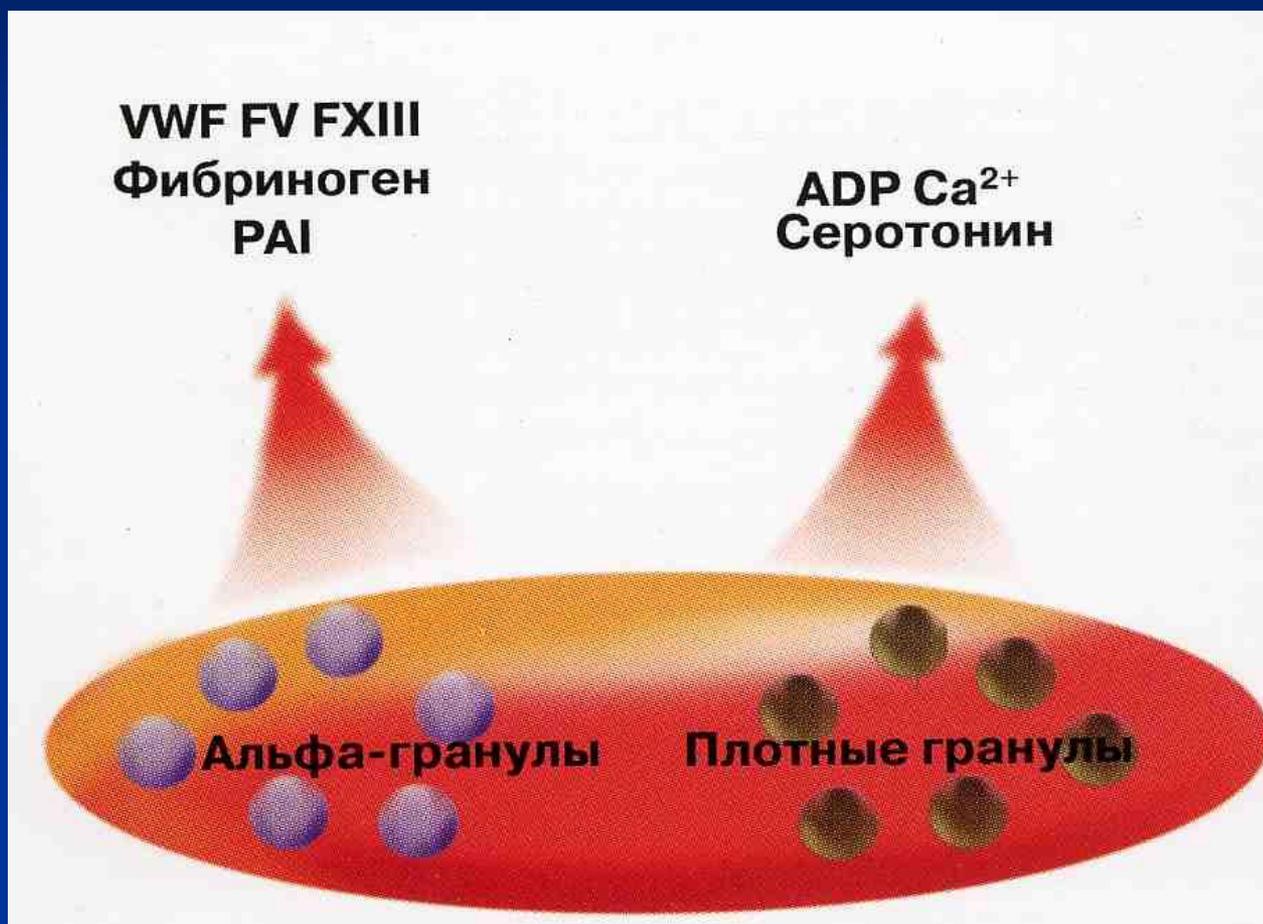
# Агрегация тромбоцитов

(Lethagen, S., 2002, Hemostasis and bleeding disorders)



# Реакции высвобождения тромбоцитов

(Lethagen, S., 2002, Hemostasis and bleeding disorders)



# Участие сосудов в гемостазе

(Петрищев Н.Н.1999)

Тромбогенные

Атромбогенные

Фактор Виллебранда  
Тромбоксан А2  
Фактор активации тромбоцитов  
АДФ



АДГЕЗИЯ И АГРЕГАЦИЯ  
ТРОМБОЦИТОВ



Простациклин  
Оксид азота  
Экто-АДФ-аза

Тканевый фактор (ТФ)



ТРОМБОЦИТОГЕНЕЗ,  
СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ



Ингибитор ТФ  
Тромбомодулин  
Протеогликаны

Ингибитор активатора плазминогена



ЛИЗИС ФИБРИНА



Тканевой активатор плазминогена  
Аннексин II



Гемодинамические факторы

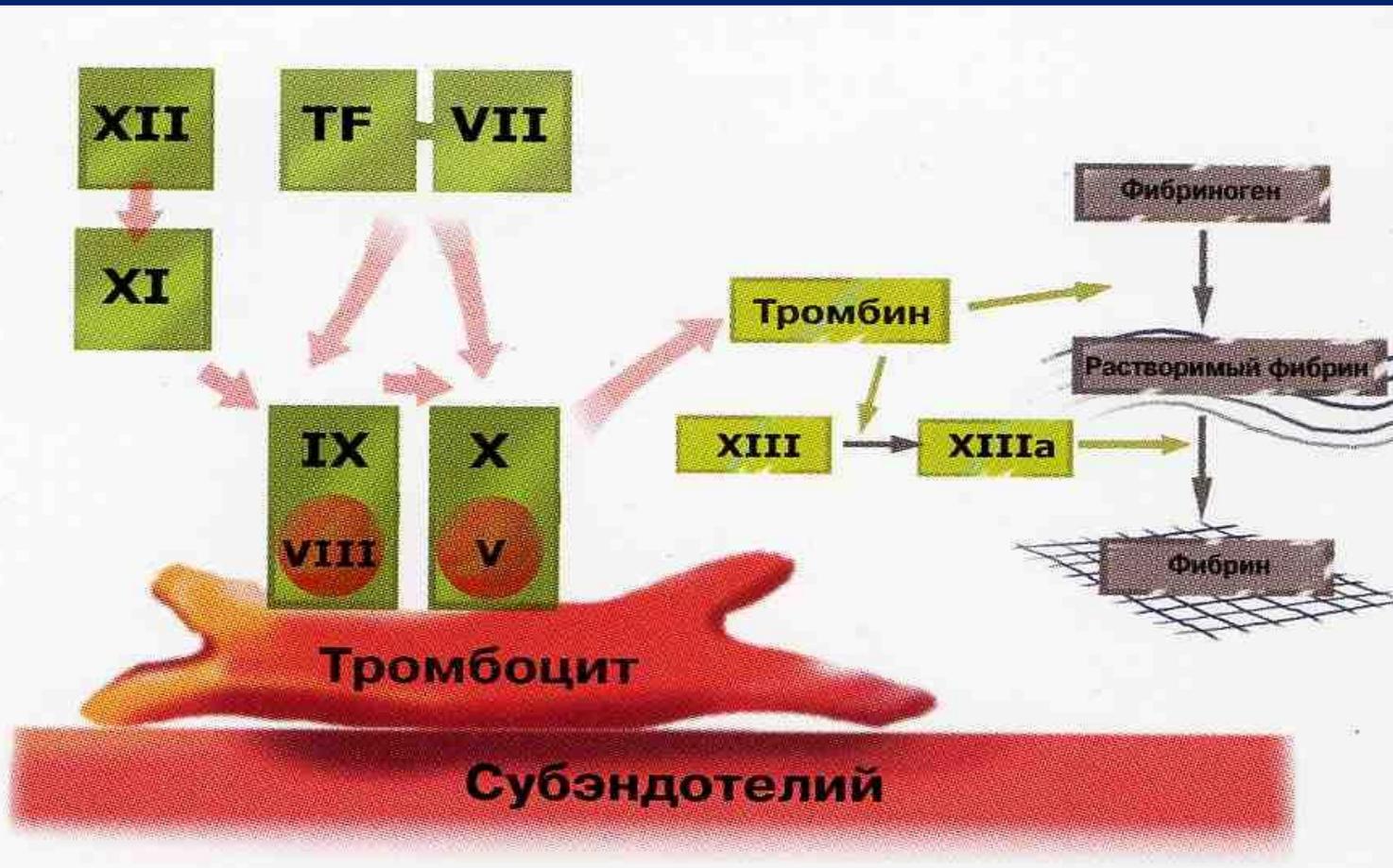


Тромбин, эндотоксин, цитокины и др.

Повреждение эндотелия

# Схема гемокоагуляции

(Lethagen, S., 2002, Hemostasis and bleeding disorders )



# Основные функции фактора Виллебранда в системе гемостаза

- Участие в адгезии тромбоцитов при повреждении стенок сосудов в зоне высокого напряжения сдвига (высокой скорости кровотока)
- Участие в межтромбоцитарном взаимодействии (агрегации Тр)
- Образование комплекса с фактором VIII, защищающим его от разрушения плазменными протеазами – участие в процессе свёртывания крови.
- Молекула фВ состоит из мультимеров различной молекулярной массы, зависящей от количества входящих в них идентичных субъединиц (от димеров до многомолекулярных мультимеров); наибольшие из мультимеров обладают самой выраженной гемостатической активностью
- Синтезируется в эндотелии сосудов (90%) и мегакариоцитах костного мозга (10%)
- При поступлении в плазму крови сверхвысокомолекулярные мультимеры расщепляются металлопротеиназой ADAMTS-13

Н.В! Фактор Виллебранда относится к группе адгезивных белков острой фазы воспаления.

# Классификация болезни Виллебранда

- Тип 1 – количественное уменьшение ФВ в крови различной степени тяжести (до 5%), составляет 55-70% всех диагностированных случаев
- Тип 2 – качественные изменения:
  1. подтип 2А: отсутствие больших и средних мультимеров молекулы ФВ
  2. подтип 2В: повышена сродство к рецепторам тромбоцитов GP-Іb (Тр-пения!)
  3. подтип 2N: нарушена связь с фактором VIII (иногда ошибочно диагностируют гемофилию А)
  4. подтип 2М: нарушена связь ФВ с рецептором GP-Іba тромбоцитов
- Тип 3 – практически полное отсутствие ФВ (менее 5%), частота 1-3% от всех случаев болезни. Всегда сопровождается снижением активности фVIII и для купирования кровотечений требует введения vWF и фVIII

По данным Итальянского национального регистра и уточнённым данным ФНКЦ (2013 г.) БВ 1 – 63%; БВ 2 – 32%; БВ 3 – 5%

**Н.В!** По данным главных гематологов России за 2012 год (*Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2013, № 1*) **только у 19,2% больных БВ диагноз верифицирован и уточнён тип болезни.**

# Критерии диагноза БВ

- Клинические проявления кровоточивости
- Семейный анамнез
- Определение активности фактора Виллебранда (vWF:RCo)

# Диагностические лабораторные критерии болезни Виллебранда

- Длительность кровотечения
- Уровень антигена ФВ (Ag VWF) – норма 50-160%
- Активность ФВ (ристомин Ко-факторная активность VWF:RCo)- норма 60-150%
- Коллаген-связывающая активность VWF:CB
- Адгезивность Тр (в том числе по показателю агрегации с ристоминином)
- Показатель АПТВ в коагулограмме
- Активность фактора VIII (FVIII:C)
- Отношение VWF:RCo/ VWF: Ag в норме более 0,7 при 1 типе БВ, менее 0,7 при 2 типе.
- Отношение FVIII:C/VWF: Ag в норме более 1,2 (кроме типа 2N БВ)
- Структурный мультимерный анализ VWF

# Этапы диагностики болезни Виллебранда

- Тесты, позволяющие выявить геморрагическое заболевание: число Тр, длительность кровотечения, ПВ, АПТВ.
- Тесты, необходимые для диагностики БВ:  $vWF:Ag$ ,  $vWF:RCo$ , активность фVIII.
- Верификация подтипа БВ: коллагенсвязывающая активность  $vWF:CB$ , ристоцитининдуцированная агрегация тромбоцитов – RIPA для диагностики подтипа 2B, тест связывания  $vWF$  с фVIII для диагностики подтипа 2N, мультимерная структура  $vWF$  для диагностики подтипа 2A

# Этапы диагностики болезни Виллебранда

- Первый этап, позволяющий заподозрить коагулопатию и исключить тромбоцитопению: анализ крови с подсчётом числа Тр, агрегация Тр, АПТВ, протромбиновый индекс, группа крови

Базовый лабораторный скрининг, позволяющий диагностировать б-нь Виллебранда:  $vWF:Ag$ ,  $vWF:Rco$ , FVIII, ЦРБ по показаниям

- Второй этап позволяет детально верифицировать диагноз, определить тип и подтип болезни:  $vWF:Rco / vWF:Ag$ ; RIPA в двух концентрациях,  $vWF:CB$ ,  $vWF:FVIII$  В. Мультимерный анализ – имеет научное значение, но при невозможности его определения можно использовать оценки соотношения  $vWF:Rco / vWF:Ag$  и  $vWF:CB / vWF:Ag$
- Генетическое обследование проводится для пренатальной диагностики БВ 3 типа, определения носителей рецессивных форм и дифдиагноза с гемофилией типа 2N БВ. Генетические тесты **не включены в стандарт диагностики**

# Лабораторная диагностика бВ

*(Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, Москва, 2009 г.)*

- **Скрининговые тесты:** группа крови и Rh-фактор, подсчёт количества Тр, ДК, АПТВ, ПВ (при бВ – в норме), ТВ и уровень фибриногена.
  - **Оценка активности VWF**, в случаях, если:
    1. к-во Тр в норме, ДК и АПТВ в норме или удлинено, ПВ и ТВ в норме.
    2. к-во Тр снижено ДК и АПТВ в норме или удлинено, ПВ и ТВ в норме.
    3. все скрининговые тесты в норме
    4. дети первого полугодия жизни, независимо от результатов скринингового обследования.
- Для этого выполняют: тест VWF:RCo (снижен при всех формах бВ, кроме 2N), агрегация Тр с ристомицином, и всеми другими индукторами, активность фактора VIII
- **Уточнение формы бВ:**

Анализ концентрации VWF – общий антиген vWF:Ag, ристомициновая агрегация с низкой концентрацией ристомицина (агрегация будет только при типе 2B)
  - **Дополнительные тесты** – выполняются в сомнительных случаях: анализ коллаген-связывающей активности фВ, фактор- VIII связывающей активности, анализ мультимеров фВ.

## Сложности диагностики

- При БВ 1 типа возможно существование условий, маскирующих лёгкие формы БВ: физические нагрузки, стрессы, инфекции, беременность, оральные контрацептивы – повышают уровень в крови фV и фVIII
- Исследования проводятся 3 (2) раза и более для исключения ошибки.

# AB0 группы крови у доноров и уровень плазменного AgVWF (*Kees M. Et al. 2005*)

- 0 – 35,6 – 157,0%
- A – 48 – 233,0%
- B – 56,8 – 241,0%
- AB - 63,8 – 238,2%

## Дополнительный гемостазиологический анамнез

1. Проявления кровоточивости в периоде новорождённости: кровоточивость пупочной ранки, петехии, экхимозы, гематомы и др. в родах, внутричерепные кровоизлияния
2. Геморрагические симптомы в течение всей жизни: носовые кровотечения, синячковость, петехии, гематомы, нарушения регенерации при повреждениях, кровотечения после травм, операций, удаления зубов, мелких повреждений (сроки появления и продолжительность!), кровоизлияния к склеры, на видимых слизистых, гематурия, кровь в стуле, меноррагии и прочие.
3. Наличие подобных симптомов у кого-либо из родственников
4. Акушерский и гинекологический анамнез матери: обильные menses, кровотечения после родов, аборт (!), выкидыши, преждевременные роды, угрозы прерывания беременности.

# Критерии диагноза

*(Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, Москва, 2009 г.)*

## **Диагноз считается достоверным:**

- **А.** Системные геморрагические проявления у пациента; снижена специфическая активность фВ; отсутствуют данные о приобретенном геморрагическом состоянии.
- **В.** Системные геморрагические проявления в семейном анамнезе; наследование геморрагического синдрома по аутосомному типу; минимальные или локализованные геморрагии без значимых провокаций; снижение специфической активности фВ, сохраняющееся в повторных исследованиях; отсутствуют данные о приобретенном геморрагическом состоянии.

# Диагноз считается сомнительным:

- Пограничные значения тестов специфической активации фВ у пациентов с геморрагическими проявлениями, типичными для бВ.
- Отсутствие системных геморрагических проявлений у пациентов, имевших значимые провокации и снижение специфической активности фВ.
- Пограничные значения тестов специфической активности фВ у пациентов не имевших значимых геморрагических проявлений и не имевших значимых провокаций при наличии отягощённого семейного гемостазиологического анамнеза.

# Критерии болезни Виллебранда

*(Научно-практические рекомендации... Москва, 2013)*

- Анамнез заболевания, включающий 2 геморрагических эпизода, требующих гемостатической терапии или 3 эпизода кровотечения одной и той же локализации
- Семейный анамнез: повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства
- Лабораторные данные – снижение активности ф-ра Виллебранда (vWF:Rco)

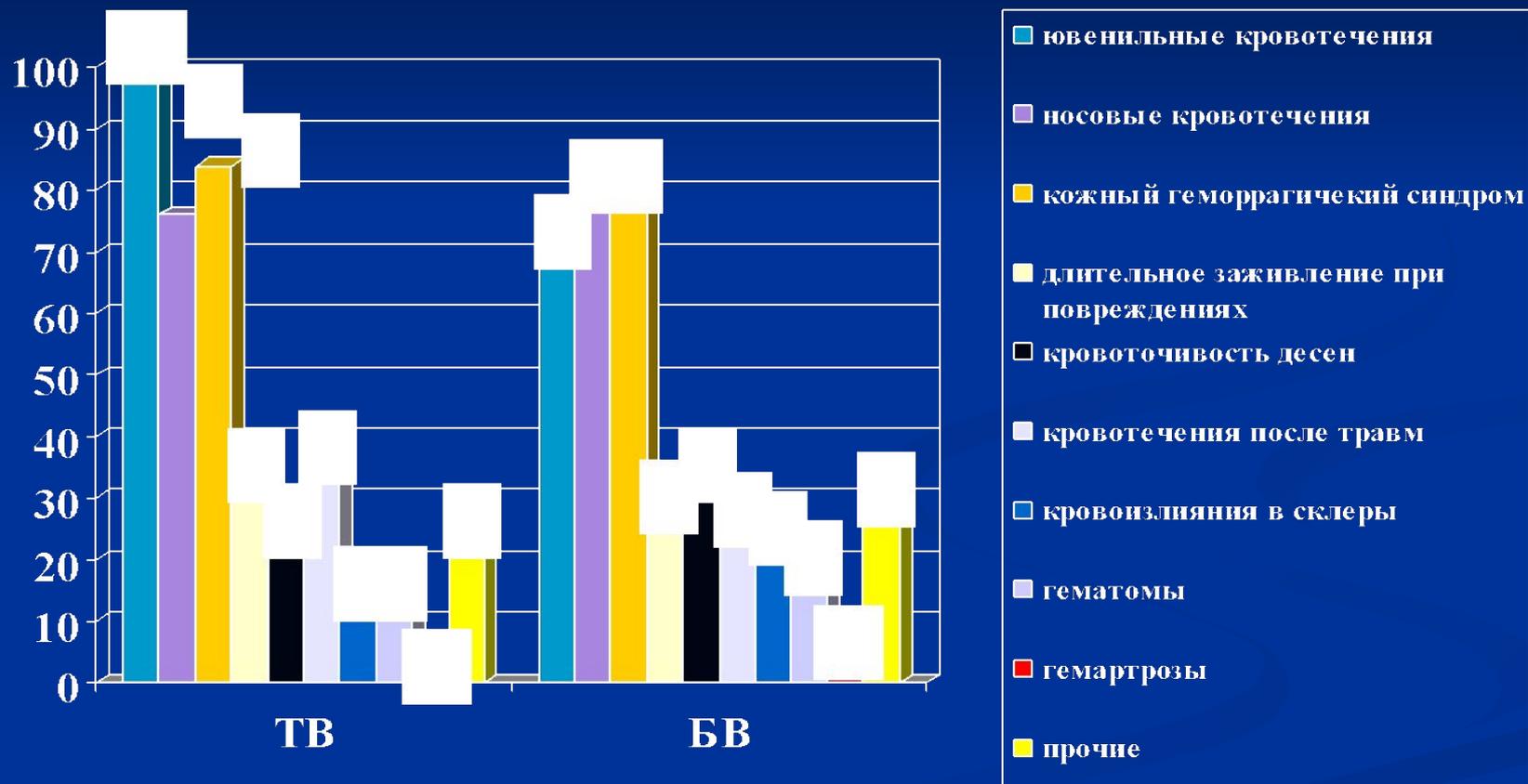
# Дифференциальный диагноз

- С другими видами геморрагических гемостазиопатий
- С псевдо-болезнью Виллебранда: мутация в гене тромбоцитарного рецептора GP-1b, вследствие чего повышается его чувствительность к высокомолекулярным мультимерам фВ. Фенотип аналогичен БВ тип 2В.
- Приобретенный синдром Виллебранда

# Клинические проявления

- Смешанный тип кровоточивости: микроциркуляторный + гематомный с преобладанием признаков микроциркуляторного типа
- Внутри каждого типа имеются субпопуляции с тяжёлым или лёгким фенотипом. У пациентов с 1 и 2 типом БВ имеется склонность к кровотечениям, **несмотря на минимальную выраженность лабораторных показателей**

# Частота различных геморрагических проявлений у детей с тромбоцитопатией высвобождений и болезнью Виллебранда (В%)



Наряду с типичными геморрагическими проявлениями существуют атипичные симптомы, связанные с признаками недифференцированной коллагенопатии: гипермобильность суставов. Келлоидные рубцы, растяжимость кожи, ангиодисплазии и мальформации сосудов.

# Принципы лечения БВ

- По требованию – при остром кровотечении
- В профилактическом режиме
- Критерии начала терапии: установление диагноза БВ, острое кровотечение, хирургическое вмешательство, рецидивирующие кровотечения, снижающие качество жизни.

# Принципы лечения болезни Виллебранда

- Специфическое гемостатическое воздействие - концентраты ФВ и фVIII: СЗП (10-15мл/кг в сутки, не более 25мл/кг), криопреципитат, Гемате П (Си Эс Эл Беринг) 30-50МЕ/кг профилактическая доза 1-3 раза в неделю и по показаниям, при операциях: введение перед вмешательством 80-100 МЕ/кг и до 4-6 дней после в профилактической дозе с последующим постепенным снижением дозы.  
Иммунат при БВ со сниженным фVIII, (Вахтер), Вилате детям старше 6 лет (Octapharma), - препараты, используемые в России.
- Рекомбинантный фактор VIIa: НовоСэвен Ново Нордикс), Фейба Тим 4 (Вахтер): 40-50 МЕ/кг каждые 12-24 час. 2-3 дня; перед травмирующими процедурами – за час до вмешательства
- Тр-взвесь, т.к. для гемостатического эффекта ФВ необходимы тромбоциты
- DDAVP – десмопрессин (детям старше 3-х лет!): 0,3 мкг/кг в день в/в-капельно в 50-100 мл физ. р-ра или подкожно в той же дозе без разведения, а также в виде спрея эндоназально, курс 4-6 дней; пероральный аналог – Минирин (Leschiva Pharm, Нидерланды)
- Антифибринолитики и прочие дополнительные средства: транексамовая кислота 20-25 мг/кг перорально за 2 часа до операции; в послеоперационном периоде каждые 6-8 часов в течение 2-3 дней.
- Гормоны – эстрогены для остановки тяжёлых маточных кровотечений.
- Местное лечение

# Принципы лечения болезни Виллебранда

- Специфическое гемостатическое воздействие - концентраты ФВ и фVIII: СЗП (10-15мл/кг в сутки, не более 25мл/кг), криопреципитат, Иммунат (Вахтер), Вилате (Octapharma), Гемоктин СДТ (Biotest), Гемате-П (Си Эс Эл Беринг 30-50МЕ/кг профилактическая доза 1-3 раза в неделю и по показаниям), при операциях: введение перед вмешательством 80-100 МЕ/кг и до 4-6 дней после в профилактической дозе с последующим постепенным снижением дозы.
- Рекомбинантный фактор VIIa: НовоСэвен Ново Нордикс), Фейба Тим 4 (Вахтер)
- DDAVP – десмопрессин (детям старше 3-х лет!): 0,3 мкг/кг в день в/в-капельно в 50-100 мл физ. р-ра или подкожно в той же дозе без разведения, а также в виде спрея эндоназально, курс 4-6 дней; пероральный аналог – Минирин (Leschiva Pharm, Нидерланды)
- Антифибринолитики: транексамовая кислота 20-25 мг/кг внутрь за 2 часа до операции и далее каждые 6-8 часов 2-3 дня
- Прочие дополнительные средства: эстрогены для остановки тяжёлых маточных кровотечений; местные средства.

# DDAVP – десмопрессин

- DDAVP – синтетический десмопрессин используется при БВ 1 типа
- До назначения лечения у детей рекомендуется проводить предварительный тест: вводится терапевтическая доза и определяется фVIII в крови через 30 мин при в/в введении и через 60 мин при п/к введении. Критерий эффективности – повышение его прокагулянтной активности более 50%

доза - 0,3 мкг/кг в день в/в-капельно в 50-100 мл физ. р-ра или подкожно в той же дозе без разведения, а также в виде спрея эндоназально, курс 4-6 дней; пероральный аналог – Минирин (Leschiva Pharm, Нидерланды)

Не используется при БВ 2 и 3 типа

Не используется детям младше 2-х лет

Не используется в старшей возрастной группе при наличии кардиологической, неврологической патологии .

Не используется при риске тромбофилии.

Во время menses назначается не дольше 3 дней.

# Препараты, рекомендованные для лечения БВ в России

## Гемате® П (CSL Behring) соотношение vWF/FVIII 2,4/1

### Показания

Лечение и профилактика кровотечений или кровопотери во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном неэффективна или противопоказана;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII);

Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность

## Вилате (Octapharma) соотношение vWF/FVIII 0,9/1

### Показания

Лечение и профилактика кровотечений при болезни Виллебранда (при количественном и/или качественном дефиците фактора Виллебранда);

Лечение и профилактика кровотечений при врожденной гемофилии А;

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

### Противопоказания:

Детский возраст до 6 лет (в связи с недостаточностью данных); повышенная чувствительность

## Иммунат (Baxter) соотношение vWF/FVIII 0,5/1

### показания:

болезнь Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность

## Средства заместительной терапии

- НовоСэвен – «Ново Нордикс», Дания
- Гемоктин – «Биотест Фарма ГмбХ», Германия
- Вилате – «Октафарма», Швейцария
- Гемате П – «Си Эс Эл Беринг» Германия
- *Октанат* - \_\_\_\_\_ « \_\_\_\_\_
- *Иммунат* – «Бакстер», Австрия

## Лечебные средства, используемые в качестве гемостатиков.

- Препараты антифибринолитического действия: эпсилонаминокапроновая кислота, транексамовая к-та
- Ангиопротекторы: этамзилат (дицинон), адроксон, препараты кальция, троксовазин, аскорбиновая кислота, рутин и др.
- Стабилизаторы биологических мембран: препараты кальция, магния, карбонат лития, АТФ, этамзилат
- Средства, стимулирующие внутриклеточные энергетические процессы: рибоксин, оротат калия и магния, элькар, витамины А, гр.В, С, Е, Р, фолиевая кислота, глютаминовая кислота, липоевая к-та и др.
- Прочие: фитосборы, DDAVP, гормональные препараты (овидон, микрогенон) при лечении маточных кровотечений), СЗП, НовоСэвен

## Рекомендации по диспансерному наблюдению детей с патологией гемостаза.

- Лёгкие и среднетяжёлые формы наблюдаются педиатром, тяжёлые – гематологом.
- Исключаются сильные дезагреганты: аспирин, тиклид, аспиринсодержащие средства, курантил
- Ограничивается приём слабых дезагрегантов (по показаниям, ограниченным курсом, под защитой)
- Ограничиваются физические нагрузки на период кровоточивости
- Подготовка к прививкам, контроль ан.крови до и после
- Подготовка к операциям и травмирующим процедурам
- Проведение курсов профилактического лечения по индивидуальным схемам и показаниям 2 и более в год.