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

N.B! «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.

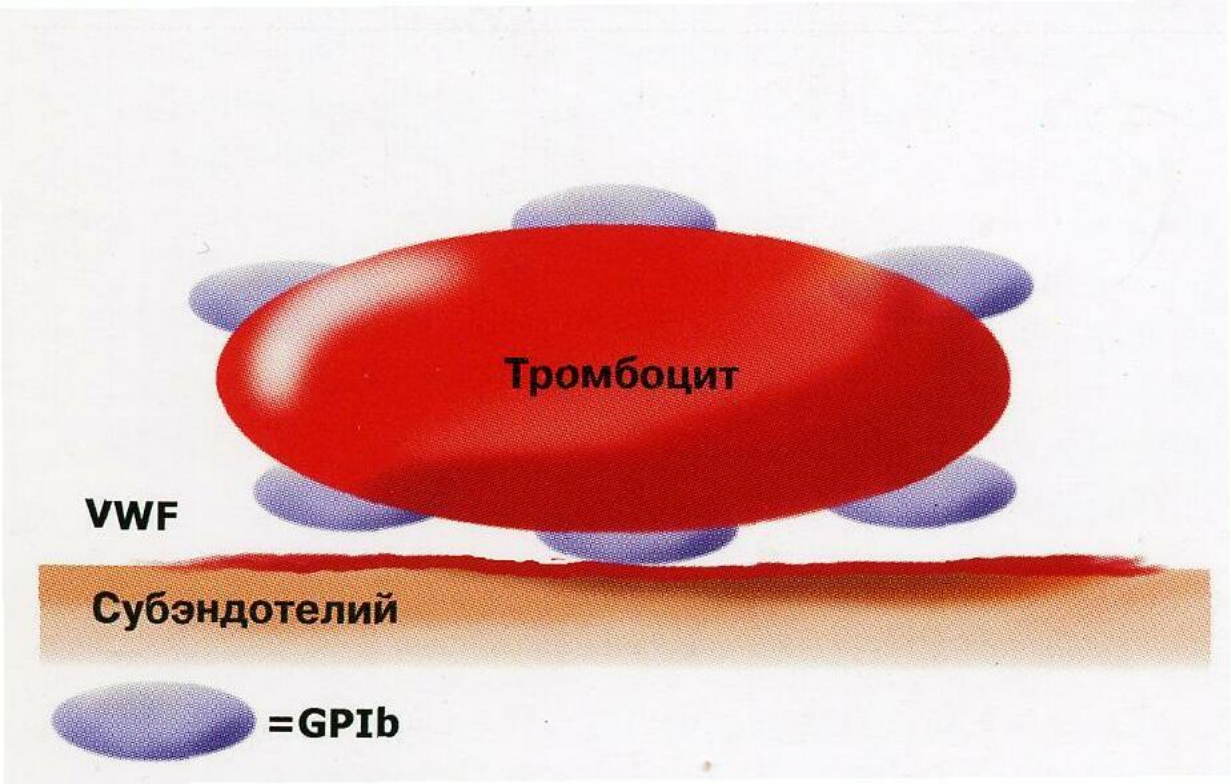
Система гемостаза – совокупность механизмов, обеспечивающих циркуляцию крови в замкнутом сосудистом русле в физиологических условиях, профилактику кровоточивости и остановку кровотечения при повреждениях.

Механизмы (звенья) гемостаза:

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

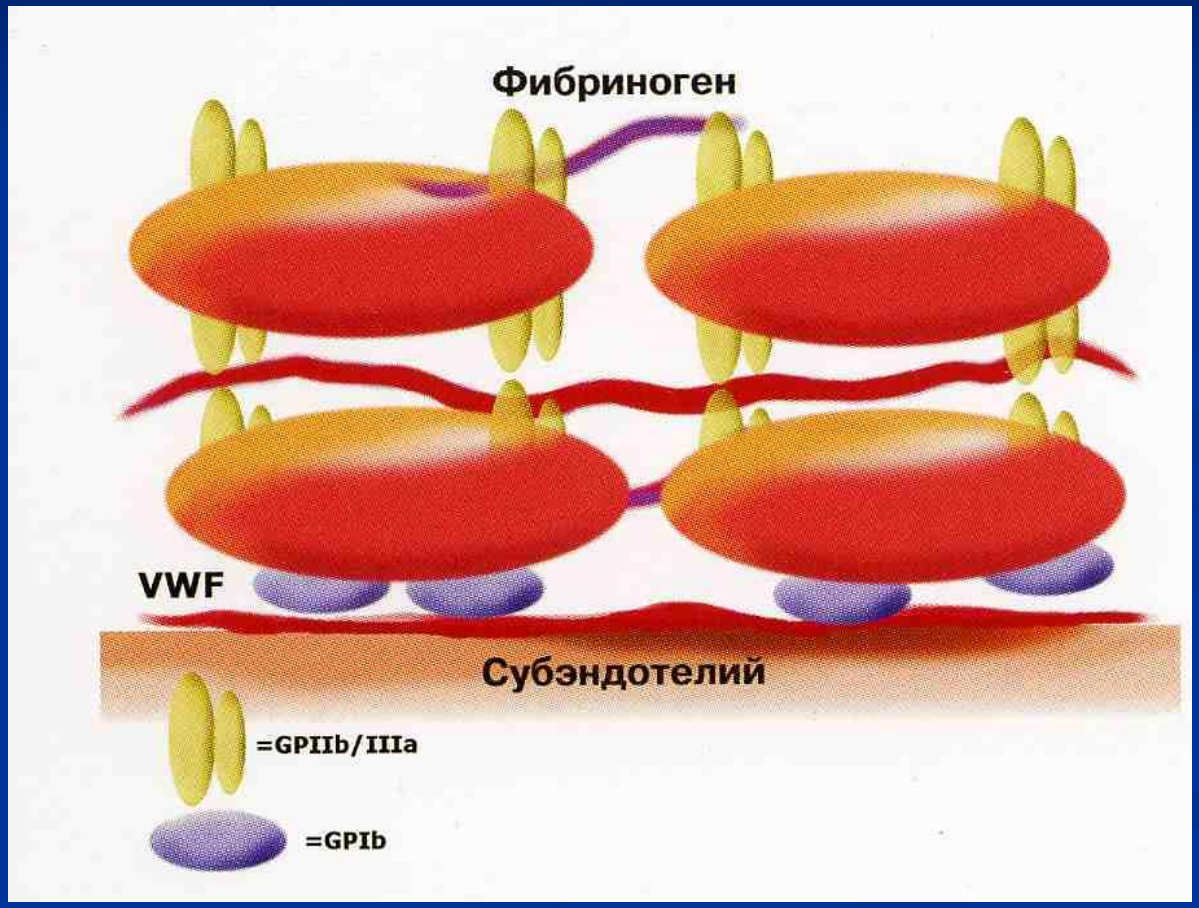
Адгезия тромбоцитов

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



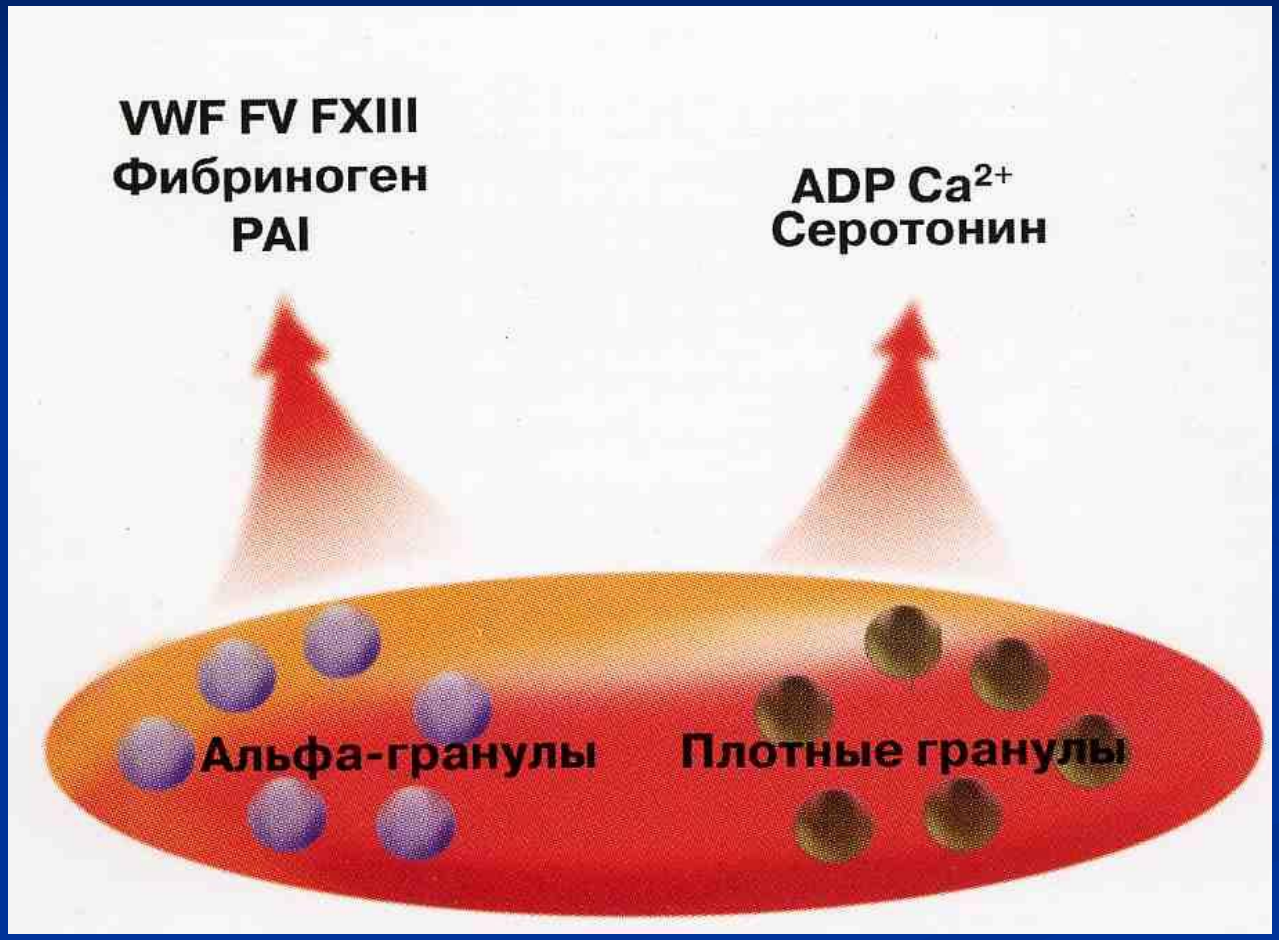
Агрегация тромбоцитов

(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

Тканевый фактор (ТФ)

Ингибитор активатора плазминогена

АДГЕЗИЯ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

ТРОМБОЦИТОГЕНЕЗ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

ЛИЗИС ФИБРИНА

Простациклин
Оксид азота
Экто-АДФ-аза

Ингибитор ТФ
Тромбомодулин
Протеогликаны

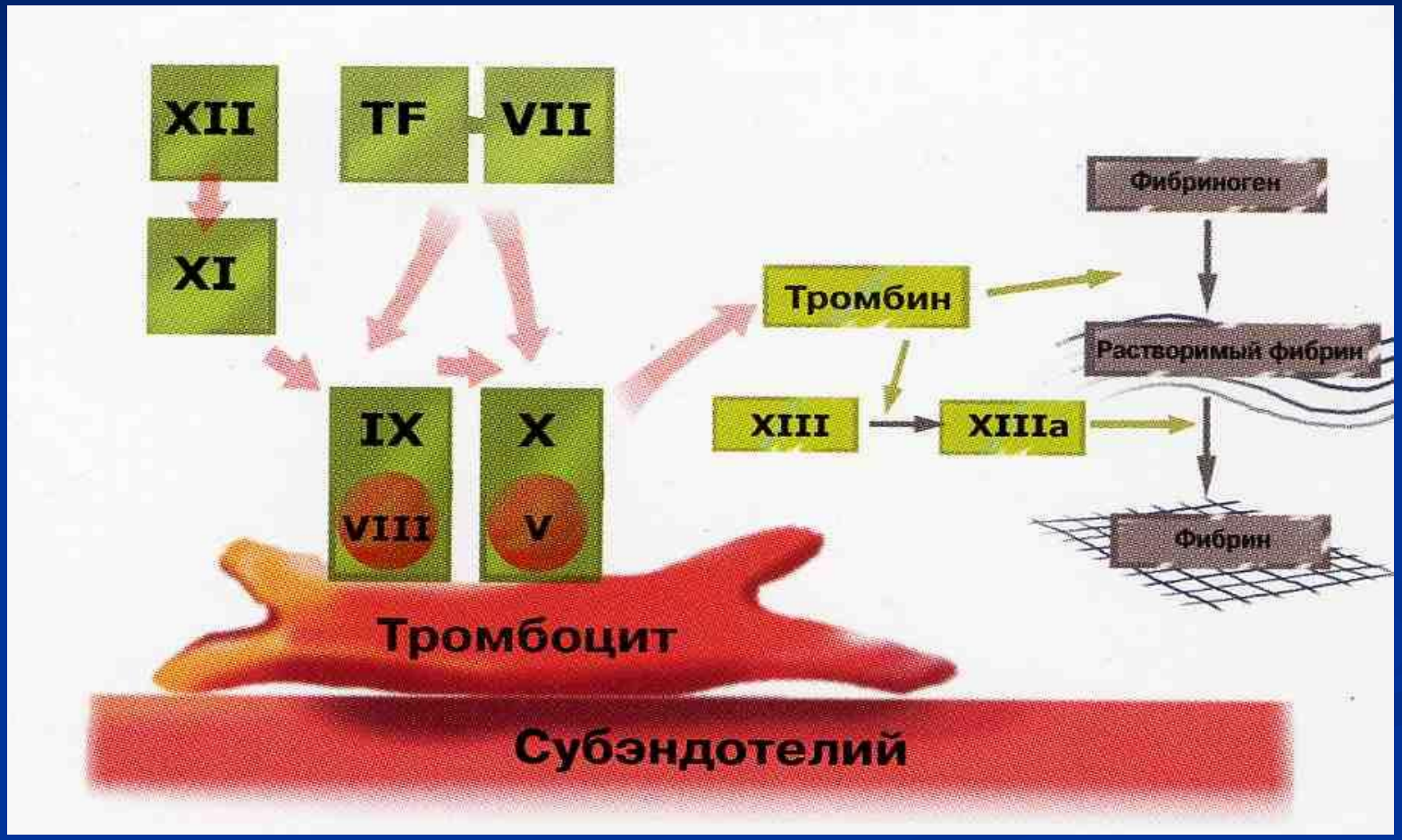
Тканевой активатор плазминогена
Аннексин II

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

N.B! 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-Ib (Тр-пения!)
3. подтип 2N: нарушена связь с фактором VIII (иногда ошибочно диагностируют гемофилию А)
4. подтип 2М: нарушена связь ФВ с рецептором GP-Iba 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%

N.B! 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 диагоза 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 (ристомицин Ко-факторная активность VWF:RCo)- норма 60-150%
- Коллаген-связывающая активность VWF:CB
- Адгезивность Тр (в том числе по показателю агрегации с ристомицином)
- 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 B. 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 будат только при типе 2В)

- **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 фВ и фVIII
- Исследования проводятся 3 (2) раза и более для исключения ошибки.

АВ0 группы крови у доноров и уровень плазменного AgVWF *(Kees M. Et al. 2005)*

- 0 – 35,6 – 157,0%
- А – 48 – 233,0%
- В – 56,8 – 241,0%
- АВ - 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, абортов (!), 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 кровоточивости одной и той же локализации
- Семейный анамнез: повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства
- Лабораторные данные – снижение активности ф-ра Виллебранда (vWF:Rco)

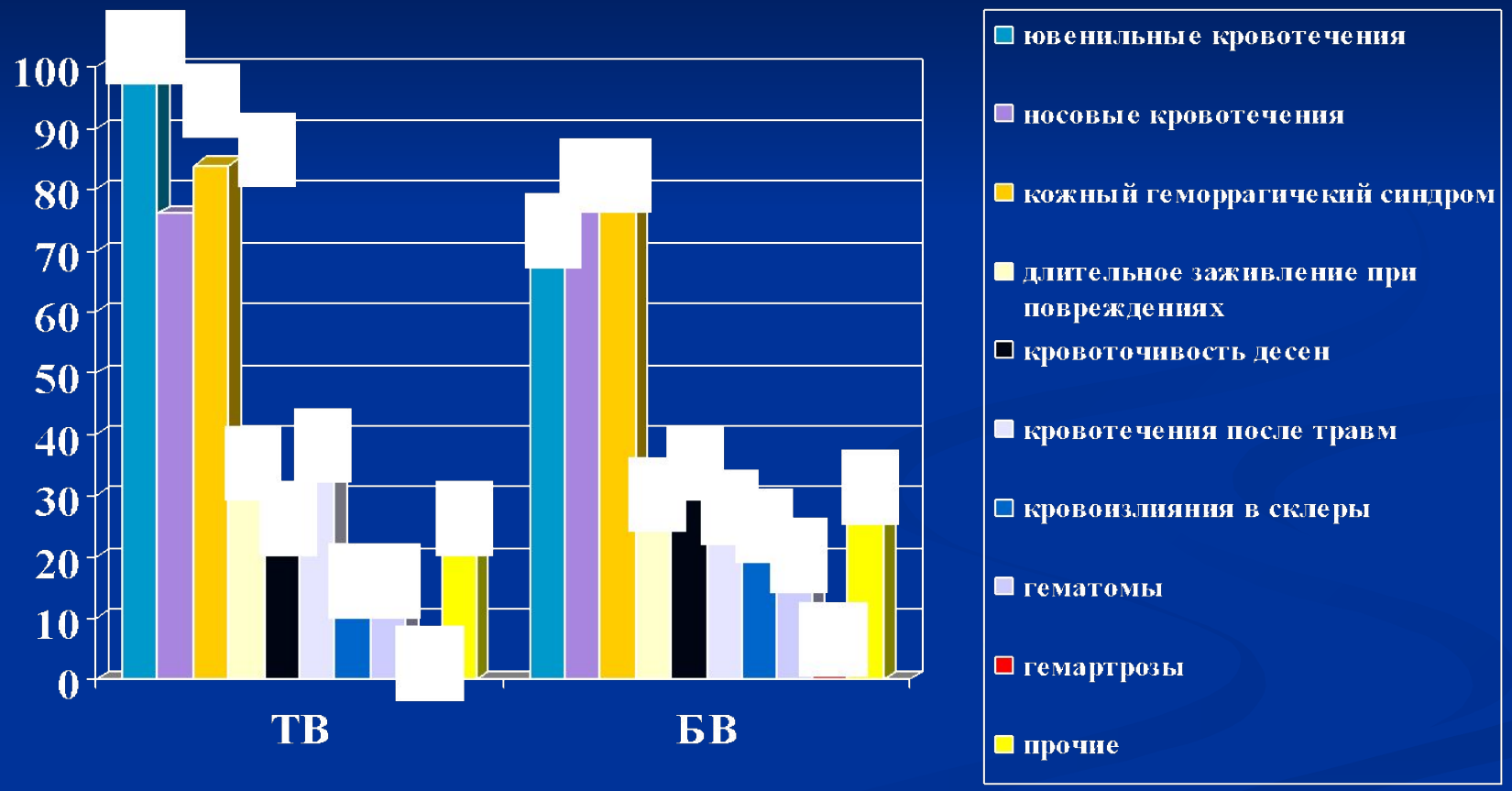
Дифференциальный диагноз

- 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 тромбоциопатией 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, ркцидивирующие 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, (Baxter), Вилате детям старше 6 лет (Octapharma), - препараты, используемые в России.
- Рекомбинантный фактор VIIa: НовоСэвен Ново Нордикс), Фейба Тим 4 (Baxter): 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 (Baxter), 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 (Baxter)
- 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 прокоагулянтной 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 десмопрессином 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.