

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

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н.,
Шестерня Павел Анатольевич

Проверил: к.м.н.,
Пелипецкая Елена Юрьевна

Реферат на тему: Болезнь Виллебранда: этиология, патогенез, особенности лабораторной диагностики.

Выполнила врач-ординатор
1 года обучения,
специальности терапия
Цмиханова З.Т.

Красноярск, 2022

Содержание:

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология и патогенез
4. Классификация
5. Клиническая картина
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Реабилитация
10. Особенности ведения пациентов с БВ
11. Список используемой литературы

1. Определение

Болезнь Виллебранда (БВ) - наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF).

2. Эпидемиология

БВ встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм БВ — 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 или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома.

3. Этиология и патогенез

БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Высокая вариабельность не только клинических проявлений со значительным количеством легких и малосимптомных форм, но и лабораторных показателей (FVIII, RIPA, vWF, vWF:Ag, vWF:CB) при БВ обусловлена генетическими мутациями в гене vWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом. Существует ряд факторов, влияющих на течение БВ, среди которых выделяют: внутренние - генетические мутации в гене vWF; внешние - группа крови пациента, стресс, физические нагрузки, беременность, воспаление.

4. Классификация

Комитетом по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee – SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) в 2012 году пересмотрена и утверждена международная классификация БВ.

БВ 1 и 3 типа

БВ 1 типа встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. При БВ 1 типа количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена. БВ 3 типа – наиболее тяжелая форма болезни, так как vWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций vWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с БВ 3

типа характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая FVIII:C. БВ типа 3 встречается редко - 1–3% от всех пациентов с БВ.

БВ 2 типа

У пациентов с БВ 2 типа наблюдаются качественные дефекты vWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении vWF:RCO (vWF:CB) или vWF:FVIII по отношению к количеству vWF, определяемому по его антигену (vWF:Ag). Для диагностики и классификации подтипов БВ 2 типа используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры) (рис.1). Классификация подтипа БВ типа 2 является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов.

2A тип

У пациентов с БВ 2A типа наблюдаются изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF и сниженная vWF-зависимая адгезия тромбоцитов. Это связано с повышенной чувствительностью к металлопротеиназе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF, а также с дефектами сборки мультимеров vWF вследствие нарушения димеризации (2A тип, фенотип IID) или мультимеризации (2A тип, фенотипы IIC, IIC Майами и IIE). При фенотипах IIC и IIC Майами БВ 2A типа повышается относительная доля протомеров. Более того, уменьшается доля крупных мультимеров vWF, поэтому при электрофорезе отсутствуют полосы, соответствующие протеолитическим фрагментам (например, триплетам). При фенотипе IIE БВ 2A типа нарушена триплетная структура мультимеров vWF, что выражается в отсутствии при электрофорезе внешних полос и образовании выраженных внутренних полос.

2B тип

БВ 2B типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Результатом этого является уменьшение количества крупных мультимеров vWF. В редких случаях повышенное сродство vWF к GPIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров vWF, и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров Vwf. БВ типа 2B характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов

(ristocetin-induced platelet aggregation – RIPA) под действием низких концентраций ристоцетина. У пациентов часто отмечается тромбоцитопения различной степени выраженности, которая может усиливаться при стрессе или под действием DDAVP.

2M mun

БВ 2М типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в снижении vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF. Функциональный дефект обусловлен мутациями, в результате которых происходит нарушение связывания vWF с тромбоцитами или субэндотелием. Пониженное связывание с тромбоцитами снижает доступность мультимеров vWF для расщепления металлопротеиназой ADAMTS-13, в связи с этим распределение мультимеров vWF по молекулярной массе сохраняется без изменений после их секреции эндотелиальными клетками. У большинства больных БВ 2М типа наблюдается непропорционально низкая vWF:RCo относительно vWF:Ag.

2N mun

БВ 2N типа (Нормандия) был впервые описан в 1990 г. У пациентов с БВ типа 2N имеется дефект vWF в месте связывания с FVIII. В результате этого не может образоваться комплекс vWF-FVIII. Данный вариант БВ определяют с помощью теста связывания vWF с FVIII. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести (FVIII:C - 5–22%). Когда для лечения гемофилии А стали применять высокоочищенные концентраты FVIII, не содержащие или содержащие очень небольшое количество vWF, возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики. У пациентов с БВ типа 2N при введении высокоочищенных концентратов FVIII наблюдается практически нормальное повышение активности FVIII, однако время полужизни FVIII очень мало. Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа Нормандия необходимы концентраты, содержащие как vWF, так и FVIII.

5. Клиническая картина

Основное проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или посттравматического характера.

При БВ 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.

При типах БВ, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2А, 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.

Жизнеугрожающие кровотечения более характерны для БВ 3 типа.

К ним относятся:

- кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС);
- кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);
- кровотечения/кровоизлияния в шею/горло; забрюшинная гематома.

6. 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 забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;
- развитие геморрагического синдрома при приеме таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, НПВС, клопидогрел, варфарин или гепарин;
- БВ 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, луночковые, меноррагии). Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии.

Лабораторная диагностика.

Для уточнения диагноза рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных коагулопатий. Первым этапом лабораторной диагностики рекомендуется проведение коагулологического скрининга, включающего следующие показатели:

- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов по Фонио;
- исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами - ристоцетином, коллагеном, АДФ, тромбином, адреналином;
- определение АЧТВ, ПТИ, ТВ и фибриногена.

Скрининг может быть проведен в городских диагностических центрах пациентам с геморрагическим синдромом.

Для верификации диагноза БВ рекомендуется проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических исследований:

- соотношение $vWF:RCo/vWF:Ag$ (обязательно);
- FVIII:C (обязательно), уровень RIPA в двух концентрациях ристомидина (для уточнения типа БВ);
- анализ мультимеров vWF (в неясных случаях).

Специфические тесты могут быть выполнены в специализированных центрах по лечению коагулопатий.

Инструментальная диагностика.

Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений.

По показаниям проводятся следующие обследования:

- эзофагогастродуоденоскопия,
- ультразвуковое исследование сустава,
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости,
- ультразвуковое исследование мочевыводящих путей,
- ультразвуковое исследование забрюшинного пространства,
- ультразвуковое исследование матки и придатков,
- магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей,
- магнитно-резонансная томография головного мозга,
- рентгенография сустава,
- компьютерная томография органов грудной клетки,
- компьютерная томография головного мозга,
- риноскопия,
- кольпоскопия,
- ректороманоскопия,
- колоноскопия.

Критерии постановки диагноза.

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели:

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

Диагноз устанавливается при наличии двух из трех критериев.

7. Дифференциальная диагностика.

Сложность диагностики болезни Виллебранда заключается также в том, что уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов: травма, воспаление, беременность, заместительная гормональная терапия, стресс. Поэтому при подозрении на БВ необходимы повторные лабораторные исследования, даже если при первом исследовании результаты нормальные.

Для дифференциальной диагностики в некоторых случаях требуется исследование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитофлуометрии.

Для исключения приобретенного дефицита vWF и с целью пренатальной диагностики рекомендуется исследование мутаций vWF.

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).

8. Лечение

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).

Для лечения и профилактики БВ рекомендовано применение вирусинактивированных концентратов FVIII, содержащих vWF и/или FVIII+vWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому в нормальной плазме человека.

Современная терапия БВ базируется на принципе «домашнего лечения»: самостоятельного введения препаратов пациентом на дому при условии обязательного обучения и наблюдения в специализированном медицинском центре. Решение о применении гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога.

Частая смена МНН может привести к повышению риска развития ингибитора к факторам, поэтому желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течение длительного времени (на протяжении многих лет). При этом предпочтение

отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические индивидуальные показатели и наиболее удобен в использовании, исходя из конкретных условий. Смена МНН у конкретного пациента при отсутствии зарегистрированных нежелательных явлений на введение используемого препарата и удовлетворительном клиническом ответе на терапию нежелательна и возможна после 100 экспозиционных дней введения концентратов факторов свертывания крови.

9. Реабилитация

При БВ 3 типа возможно поражение опорно-двигательного аппарата, существенно лимитирующего социальную адаптированность пациентов. Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата рекомендовано проведение функциональной реабилитации, санаторно-курортного лечения в санаториях ортопедического профиля.

План реабилитационных мероприятий должен разрабатываться совместно специалистами по восстановительной медицине, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови. Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

У пациентов с БВ целесообразно проведение школ психологической адаптации для пациентов с гемофилией.

10. Особенности ведения пациентов с БВ

Гарантированное бесперебойное обеспечение концентратами FVIII+ v WF/FVIII у пациентов с БВ, обучение применению этих препаратов членов семьи больных БВ является приоритетом в организации помощи пациентам с БВ.

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Для остановки кровотечений необходимо сразу применять эффективные дозы препаратов. Терапия недостаточными дозами не позволит остановить кровотечение, приведет к потере времени, нарастанию геморрагического синдрома и необоснованному расходу дорогостоящих препаратов.

2. При проведении домашнего лечения выбор препарата пациентом должен основываться на рекомендациях лечащего врача и быть обоснованным в соответствии с клинической ситуацией.
3. Гемостатическую терапию специфическим препаратами (концентратами факторов свертывания крови) необходимо начинать как можно раньше (в максимально сжатые сроки настолько насколько это возможно, желательно в течение первых 2-х часов после получения травмы или появления первых субъективных или объективных признаков кровоизлияния/кровотечения), поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Необходимо стремиться остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений. При наличии травмы пациент должен быть осмотрен гематологом в обязательном порядке.
4. Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.
5. Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту и др. НПВП (за исключением некоторых ЦОГ-2: кеторолака, нимесулида, ибупрофена, целекоксиб, парекоксиб и др.).
6. Следует избегать внутримышечных инъекций и пункции артерий.
7. Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния (например, лечебная гимнастика, плавание, терренкур).

11. Список используемой литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свирин П.В., 2018г.
2. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: ФормаТ, 2006.
3. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. - 264 с.: ил.