

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:RC<sub>0</sub> (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.