

Болезнь Виллебранда

Ежазулла Жахид
Врач интерн

Болезнь Виллебранда

- — наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, которые схожи с кровотечениями при гемофилии.
- Заболевание наследуется по принципу аутосомного доминирования.
- Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда.
- Распространенность болезни Виллебранда составляет 1 на 800—1000

- В настоящее время известно, что ген, кодирующий синтез фактора Виллебранда, располагается в коротком плече 12-й хромосомы.
- Фактор Виллебранда синтезируется в клетках эндотелия и мегакариоцитах. Пройдя стадии пре-про-фактора и про-фактора, фактор Виллебранда превращается в зрелую молекулу .
- В процессе гемостаза фактор Виллебранда выполняет роль связующего звена между тромбоцитами и повреждённой стенкой сосуда.

Функции фВБ

- инициирует адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда
- стабилизирует циркулирующий фактор свертывания VIII за счет комплексообразования с ним
- В результате связывания фВ с рецептором тромбоцитов гликопротеином Ib (GPIb) происходят их активация и агрегация. В реакциях сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия участвует фВ, находящийся в плазме, а также высвобождающийся из эндотелия и секретируемый тромбоцитами

- Тромбоцитарный рецептор GPIIb/IIIa, который открывается после активации тромбоцитов, играет важную роль в последующих тромбоцитарных реакциях. GPIIb/IIIa имеет сайт для связывания с тетрапептидом адгезивных протеинов: фибриногена, фибронектина.
- Локальное высвобождение фВ из эндотелиальных клеток и тромбоцитов может создавать высокую концентрацию протеина, состоящего главным образом из больших мультимеров, которые имеют наибольшее сродство к GPIIb/IIIa. Тромбоцитарный фВ, высвобождающийся из активированных кровяных пластинок, играет большое значение в их агрегации.

Классификация

- Различают три типа болезни Виллебранда.
- **1-й тип** обусловлен частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда. При этом мультимерная структура его сохранена. Имеется снижение прокоагулянтной активности фактора VIII, агрегации тромбоцитов.
- Частота данной формы составляет от 75 % до 80 % всех случаев болезни Виллебранда. Наследование аутосомно-доминантное.

Классификация

- **2-й тип** обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров и подразделяется на подтипы: 2A, 2B, 2M, 2N

Классификация

- *Тип 2А* болезни Виллебранда характеризуется отсутствием гемостатически активных больших мультимеров фВ в плазме и в тромбоцитах, вследствие чего нарушается процесс адгезии тромбоцитов при повреждении мелких артерий и артериол, кофактором которой является фВ
- . Возможны доминантный и рецессивный типы наследования этой формы заболевания. Доминантный вариант наследования типа 2А - наиболее часто встречающаяся форма

- *Тип 2В* обусловлен мутациями в домене А1 фВ, который содержит сайт связывания фВ с гликопротеином Ib тромбоцитов. Характеризуется повышенной аффинностью мутантных форм фВ к тромбоцитарному рецептору GPIb. Очевидно, это является причиной связывания больших мультимеров фВ с тромбоцитами *in vivo*, что ведет к снижению количества и тех, и других. Высокомолекулярных мультимеров в плазме обычно нет, их можно обнаружить лишь в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Оставшиеся в плазме мультимеры не обладают полноценным гемостатическим эффектом, поэтому пациенты страдают повышенной кровоточивостью. Данный тип наследуется как доминантный признак.

- *Тип 2M* обусловлен мутацией, которая локализуется внутри домена A1 и нарушает связь фВ с тромбоцитарным гликопротеином Ib. Мультимерная структура протеина не нарушена.
- *Тип 2N* свое название получил от провинции Нормандия (Франция), где был выявлен один из случаев заболевания .
- Данный вариант характеризуется нормальными уровнем и мультимерной структурой фактора Виллебранда, но низкой активностью фVIII в плазме, ниже 25%.
- Заболевание часто протекает под видом легкой формы гемофилии А, но наследуется как аутосомно-доминантный признак и, в отличие от гемофилии, им страдают лица обоего пола.

- **3-й тип** — наиболее тяжелая форма с полным дефицитом фактора Виллебранда. Эта форма характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке.
- Уровень фактора VIII ниже 10 %.
Наследование — аутосомно-рецессивное
- . Частота встречаемости заболевания 3-го типа болезни Виллебранда менее 5 %.

Клиника

- Обильные носовые кровотечения 5% – 60%
- Десневые кровотечения 7% - 51%
- Выраженный кожный гемосиндром 12% - 24% (экхимозы, реже гематомы)
- Кровотечения после удаления зубов 1% - 13%

Кровотечения после тонзилэктомии 2,4% - 11%

Послеродовые кровотечения 6% - 23%

Меноррагии 23% - 44%

Гемартрозы ?

Внутричерепные кровоизлияния ?

После- и интраоперационные кровотечения?

Диагностика

- 1) основные методы диагностики:
 - – время кровотечения;
 - – число тромбоцитов;
 - – АПТВ;
 - – активность фактора VIII;
 - – активность фактора Виллебранда;
- 2) подтверждающие тесты:
 - антиген фактора Виллебранда (методом ИФА);
 - ристомицин-индуцированная агрегация тромбоцитов для диагностики подтипа 2В, при котором она повышена либо в норме.

Методы лечения болезни

- Лечение зависит от типа болезни Виллебранда, частоты кровотечений и вероятности развития сильного кровотечения.
- При легкой форме болезни Виллебранда рекомендуется:
- Избегать применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как Аспирин и Ибупрофен.
- Принимать лекарственные препараты для предотвращения сильных кровотечений при травмах, во время хирургических операций и родов.
- Избегать приема противосвертывающих лекарственных препаратов, таких как Варфарин и Гепарин, и антиагрегантов (Клопидогрел).

- При тяжелой форме болезни Виллебранда прием НПВС и противосвертывающих препаратов запрещается.

Применяются следующие способы лечения:

- Десмопрессин – лекарственный препарат, способствующий прекращению кровотечения.
- Заместительная терапия – прием лекарств, содержащих фактор Виллебранда.
- Антифибринолитические препараты, которые препятствуют разрушению тромбов после их образования.
- Гормональная терапия у женщин для предотвращения обильных менструальных кровотечений.
- Фибриновый клей или тромбиновый порошок. Препараты наносятся на рану, чтобы остановить кровотечение.

- Десмопрессин – это синтетический аналог вазопрессина, который оказывает вазопрессорное, антидиуретическое действие и стимулирует выработку фактора Виллебранда и VIII коагуляционного фактора у пациентов с болезнью Виллебранда и гемофилией А. Наиболее эффективен этот препарат при 1-м типе заболевания и при умеренном качественном дефекте (кроме типа 2B). При носовых кровотечениях и для профилактики геморрагий у больных болезнью Виллебранда применяют препараты десмопрессина, такие как «Эмосинт» («Emosint», 4 и 20 мкг/амп, производитель "Кедрион", Италия).

- В последнее время разработан препарат «Вилате» – высокоочищенный концентрат фактора Виллебранда с двойной вирусинактивацией, который показан при лечении рецидивирующих носовых кровотечений у больных болезнью Виллебранда, а также при подготовке к хирургическому лечению этих больных и при низкой эффективности препаратов десмопрессина. Этот препарат уникален физиологически сбалансированным соотношением $vWF(RCo)/FVIII=1/1$, а также тем, что при его изготовлении не используется альбумин.

Рекомендации по диспансеризации больных.

- При выявлении заболевания необходимо проводить сбор семейного анамнеза и обследование ближайших родственников. Все пациенты с болезнью Виллебранда должны находиться на учете у гематолога. Больные с клиническими проявлениями подлежат обследованию не менее одного раза в год, без клинических проявлений - по показаниям, при обострении геморрагических проявлений.
- Пациентам противопоказан прием аспирина, производных ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов. Противопоказаны также контактные виды спорта, такие как хоккей, футбол, баскетбол и бокс.