

**АО “Медицинский Университет Астана”  
Кафедра внутренних болезней по интернатуре**

---

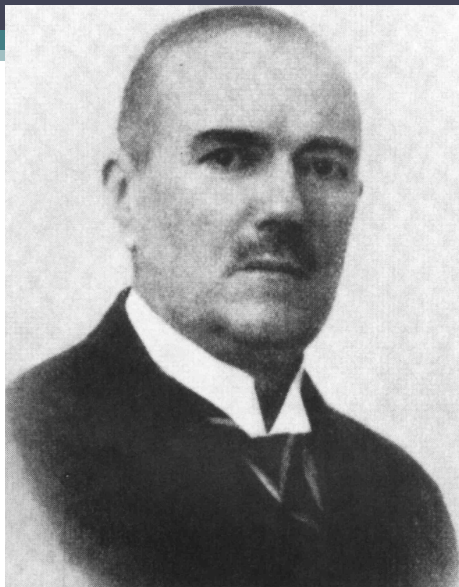
**Б о л е з н ь   В и л л е б р а н д а**

**Выполнила: Естай Ж.Б.**

**Группа: 785 ВБ**

**Проверила: Рахимбекова Г. А.**

Астана 2018г



## **Болезнь Виллебранда – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие нарушения функции фактора Виллебранда.**

**В 1920г. Минот и Ли описали в одной семье 5 больных, имеющих геморрагические проявления с раннего возраста.** При обследовании у этих больных было выявлено удлинение времени кровотечения, при нормальном времени свертывания крови, нормальном количестве тромбоцитов и нормальной ретракции кровяного сгустка. Инфузия крови давала положительный гемостатический эффект.

**В 1926 году Эрик фон Виллебранд описал больных с аналогичной кровоточивостью, проживающих на Аландских островах (Финляндия),** обозначив их состояние, как «Наследственная псевдогемофилия», а затем «Конституционная тромбоцитопатия», доказав доминантный путь наследования.

**В 1971 году Циммерман открыл гликопротеин, известный как фактор Виллебранда.**

**Частота клинически значимых форм (30% от всех) – 1: 10.000**

## Фактор фон Виллебранда — [гликопротеин](#)

— гликопротеин [плазмы крови](#) — гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в [гемостазе](#) — гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе, а именно обеспечивающий прикрепление [тромбоцитов](#)

— гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе, а именно обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого [сосуда](#)

— гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе

прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда.

Кодируется геном на 12-й хромосоме, дефекты которого приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других

расположен на 12-й хромосоме, дефекты которого приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других

фактора фон Виллебранда

[Виллебранда](#) — наследственная патология свертывания крови, вызванная дефектом фактора фон Виллебранда

дефекты которого приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других

развитию болезни Виллебранда и многих других

числе которых болезнь Виллебранда

хромосоме 12-й хромосоме

приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других



# Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия в условиях высокой скорости тока крови
- Связывание фактора VIII:
  - Защита от преждевременной протеолитической инактивации
  - Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения
- Активность пропорциональна молекулярной массе (чем больше размеры мультимера, тем он активнее).

# Болезнь Виллебранда

**Болезнь Виллебранда** — наследственное заболевание крови — наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений — наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, которые схожи с кровотечениями при гемофилии.

Причина кровотечений — нарушение свертываемости Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда, который участвует в адгезии Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда, который участвует в адгезии тромбоцитов Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда, который участвует в адгезии тромбоцитов на коллагене Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной

## 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, индуцированной ристоцетином, ристоцетинкофакторной активности, антигена фактора Виллебранда. Частота данной формы составляет от 75 % до 80 % всех случаев болезни Виллебранда. Наследование аутосомно-доминантное.

- **2-й тип** обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров и подразделяется на подтипы: 2A, 2B, 2M, 2N.
- Фенотип **подтипа 2A** является результатом нарушения двух различных механизмов: дефекта синтеза высокомолекулярных мультимеров и повышения протеолиза фактора Виллебранда. При **подтипе 2B** отмечается повышенное сродство фактора Виллебранда к рецептору на мембране тромбоцитов гликопротеину Ib.
- **Подтип 2M** характеризуется нарушением связи фактора Виллебранда с рецептором гликопротеином Ib на мембране тромбоцитов.
- **Подтип 2N** характеризуется нормальным уровнем фактора Виллебранда и низкой прокоагулянтной активностью, что обусловлено нарушением связи фактора VIII и фактора Виллебранда.
- Наследование болезни Виллебранда 2-го типа аутосомно-доминантное, за исключением подтипа 2N, где оно рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет от 5 % до 15 % всех случаев болезни Виллебранда.

- **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 — аутосомное-рецессивное. Заболевание проявляется у гомозигот с одинаковыми дефектными аллелями или двойных гетерозигот с двумя различными дефектными аллелями. У пациентов с 3-м типом имеется вероятность появления аллоантител к фактору Виллебранда. Частота встречаемости заболевания 3-го типа болезни Виллебранда менее 5 %.

- Кроме того, существует **тромбоцитарный тип болезни Виллебранда**, который обусловлен мутацией в гене тромбоцитарного рецептора гликопротеина Ib, вследствие которой повышается чувствительность данного рецептора к высокомолекулярным мультимерам фактора Виллебранда. Фенотип аналогичен подтипу 2В.
- **Приобретенный синдром Виллебранда** определяется у пациентов с аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями, обусловлен появлением ингибитора против фактора Виллебранда, а также качественными аномалиями фактора VIII в связи с адсорбцией высокомолекулярных мультимеров патологическими белками.

# Клинические проявления (по литературным данным)

- Обильные носовые кровотечения
- Кровотечения из слизистых оболочек полости рта
- Выраженный кожный гемосиндром
- Кровотечения после удаления зубов
- Кровотечения после тонзилектомии
- Гемартрозы (редко)
- Внутричерепные кровоизлияния
- После- и интраоперационные кровотечения
- Синяки на коже
- Гематомы
- Желудочно-кишечными кровотечениями

# Диагностика болезни Виллебранда

- Геморрагический анамнез пациента или родственников
- Скрининг (время кровотечения, исследование на PFA 100)
- Определение активности фактора Виллебранда
- Дополнительные тесты для уточнения формы бВ

# Диагностические тесты

- Время кровотечения (удлиняется в 50%)
- Активность:
  - Ристомицин кофакторная активность (vWF:RCo)
  - Коллаген связывающая активность (vWF:CB)
  - Фактор VIII связывающая активность (vWF:FVIIIb)
  - Исследование антигена активного центра
- Антиген (vWF:Ag)
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином (ристоцетином или аггристином) (RIPA)
- Активность ф. VIII (FVIII:C)
- Количество тромбоцитов
- Анализ мультимеров

# Лечение

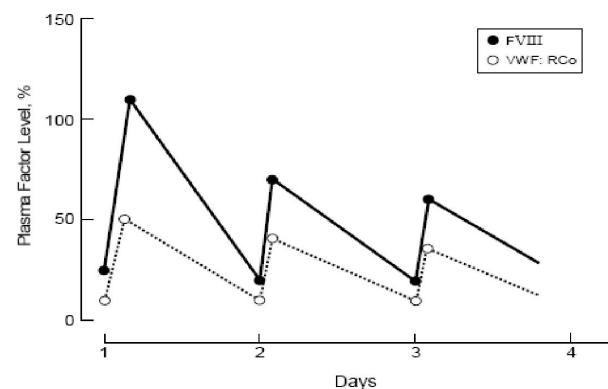
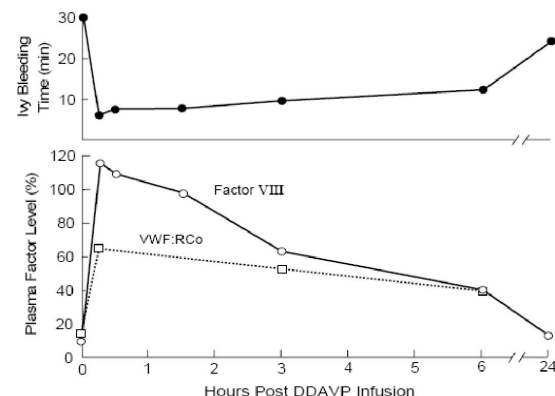
- Специфическая терапия:
  - Заместительная терапия препаратами ф. VIII с фВ
  - Десмопрессин
  - Тромбоконцентрат
- Неспецифическая терапия
  - Дицинон
  - Аминокапроновая кислота
  - Местные кровоостанавливающие средства
  - Механический гемостаз

# Выбор лечения в зависимости от типа

| Тип БВ    | Лечение             | Другие варианты     |
|-----------|---------------------|---------------------|
| 1         | Десмопрессин        | Концентрат фVIII+фВ |
| 1 тяжелый | Концентрат фVIII+фВ | Тромбоконцентрат    |
| 2А        | Концентрат фVIII+фВ | Десмопрессин        |
| 2В        | Концентрат фVIII+фВ | Десмопрессин        |
| 2М        | Концентрат фVIII+фВ | Десмопрессин        |
| 2N        | Концентрат фVIII+фВ | Десмопрессин        |
| 3         | Концентрат фVIII+фВ | Тромбоконцентрат    |

# Десмопрессин (DDAVP)

- Показан при типе I
- Внутривенно - 0,3 мкг/кг или интраназально - 300мкг (по 150 мкг в каждую ноздрю) x 1 раз в сутки
- Возможно повторное введение на следующий день
- Развивается тахифилаксия
- Противопоказан у детей до 4х лет: может приводить к гипонатриемии
- Желательно проводить анализ эффективности у каждого пациента



## Дозировка концентратов фVIII-ФВ при болезни Виллебранда, не отвечающей на десмопрессин (по Мануччи, 1997)

| Тип кровотечения                               | Доза (ед/кг) | Число инфузий в день               | Учет эффекта                          |
|------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Большая хирургия                               | 50-100       | один раз в день или через день     | Поддержание ф.VIII>50 ед/мл 10 дней   |
| Малая хирургия                                 | 30-70        | один раз в день или через день     | то же 5 дней                          |
| Удаление зубов                                 | 30-70        | однократно                         | то же 12 часов                        |
| Спонтанные или посттравматические кровотечения | 20-40        | однократно                         |                                       |
| Меноррагии                                     | 20-70        | через день (до окончания месячных) | ЕАКК, транекс-мочевая к-та, эстрогены |

# Литература

## Авторы:

М.: Медицина, 1988. - 528 с. *Баркаган Л.З.* Нарушения гемостаза у детей. - М., 1993. - 176 с. *Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердева Л.В. и др.* Пособие по изучению

*Баркаган З.С.* Патология тромбоцитарного гемостаза // Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьёва. - М.: Медицина, 2005. - Т. 3. - 416 с

*Бессмельцев С.С.* Диагностика и дифференциальная диагностика апла-стической анемии // Клиническая медицина. - 1997. - № 9. - С. 20-25

## Расчет дозы концентрата ф. VIII с ф. Виллебранда (рекомендации ГНЦ РАМН)

- $X = M \times (L - P) \times 0,5$ .
- 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.
- При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2 % .