

Диагностика и лечение болезни Виллебранда

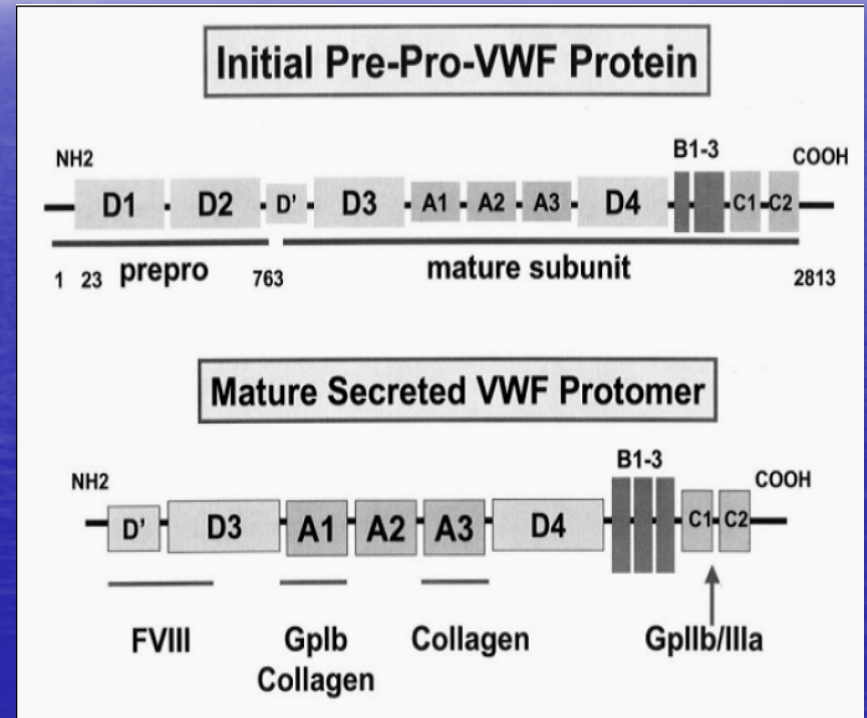
П.В. Свирин

Болезнь Виллебранда

- Геморрагическое заболевание, возникающее вследствие нарушения функции фактора Виллебранда

Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия (и агрегации) 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).



Клинические проявления

- Обильные носовые кровотечения 5% – 60%
- Десневые кровотечения 7% - 51%
- Выраженный кожный гемосиндром (экхимозы, реже гематомы) 12% - 24%
- 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?

Клинические проявления, как относиться к:

Имеют другие причины и могут сочетаться

- Обильные носовые кровотечения
- Десневые кровотечения
- Послеродовые кровотечения
- Меноррагии

Выраженный кожный гемосиндром (экхимозы):

Как определить выражен он или нет? Соответствует ли он
степени тяжести травмы? Можно ли положиться на слова
родителей?

Системная кровоточивость:

Системная это минимум сколько? А если не было провокаций?

Лабораторная диагностика форм

	1	3	2A	2B	2M	2N
VWF:Ag	↓	↓↓↓	↓	↓	↓	↕
VWF:RCo	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↕
FVIII:C	↕	0.05-0.1	↕	↕	↕	0.1-0.4
VWF:RCo/ VWF:Ag ratio	>0.6	-	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
Multimers	N	-	Abn	Abn	N	N
RIPA	↕	-	↓	↑	↓	N

Специфические тесты

- **Ристомицин кофакторная активность (vWF:RCo) – какую тест систему выбрать?**
- **Агрегация тромбоцитов с ристомицином (RIPA) – а как оценивать норму ?**
- **Коллаген связывающая активность фВ (vWF:CBa) – как часто делать? кому?**
- **Фактор VIII связывающая активность фВ (vWF:FVIIIb) – где взять диагностикум?**
- **Анализ мультимеров - а кому делать?**

Анализ специфической активности фактора Виллебранда

Это - норма

Table 4. ABO blood groups and VWF:Ag in normal persons (redrawn from Gill JC et alia, Blood 1987; 69:1691). Note the marked differences in the lower limit of normal, if that were defined as the mean minus two standard deviations.

Blood group	n	VWF:Ag, mean, %	Range, ± 2 SD
O	456	74.6	35.6-157.0
A	340	105.9	48.0-233.9
B	196	116.9	56.8-241.0
AB	109	123.3	63.8-238.2

А патология где?

Редкие? формы

- Тип Виченза: дефект молекулы, снижающий способность к её редукции:
 - В плазме сверхвысокомолекулярный ФВ (как в депо)
 - Общее количество снижено
 - Видно только при анализе мультимеров
- Изолированное нарушение коллаген-связывающей способности
 - Изолированно нарушена коллаген-связывающая способность

Дополнительные диагностические тесты

- **Время кровотечения** (удлиняется у 50% пациентов с БВ)
- **Антиген (vWF:Ag):** а что делать, если активность $> 50\%$, а соотношение активность антиген $< 0,7$?
- **Активность ф. VIII (FVIII:C)** – может быть и нормальная!
- **Анализ мультимеров** - проводится редко, дорого, оценка визуальная.

А что делать с постоянно изменяющейся активностью

- фВ – белок острой фазы воспаления
- Повышается при стрессе: забор крови – тяжёлый стресс для детей и мужчин
- У женщин эстроген-зависим (снижается в период снижения эстрогенов)

Лечение

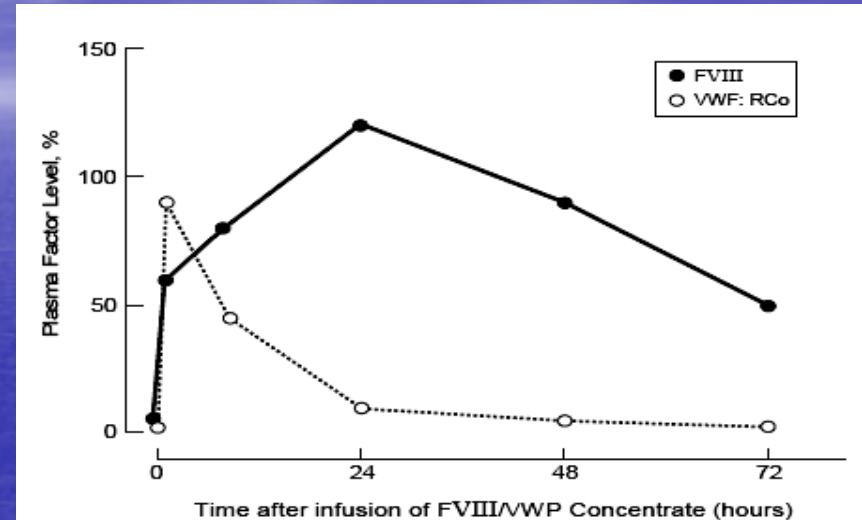
- **Специфическая терапия:**
 - Заместительная терапия препаратами ф. VIII с фВ: какими препаратами? в какой дозе? все ли кровотечения надо лечить препаратами с фактором Виллебранда?
 - Тромбоконцентрат?
- **Неспецифическая терапия работает?**
 - Дицинон
 - Аминокапроновая кислота
 - Местные кровоостанавливающие средства
 - Механический гемостаз

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.
- Доза по фVIII или ф Виллебранда?
- Это для любого типа болезни Виллебранда?
- А что контролировать фVIII или ф Виллебранда

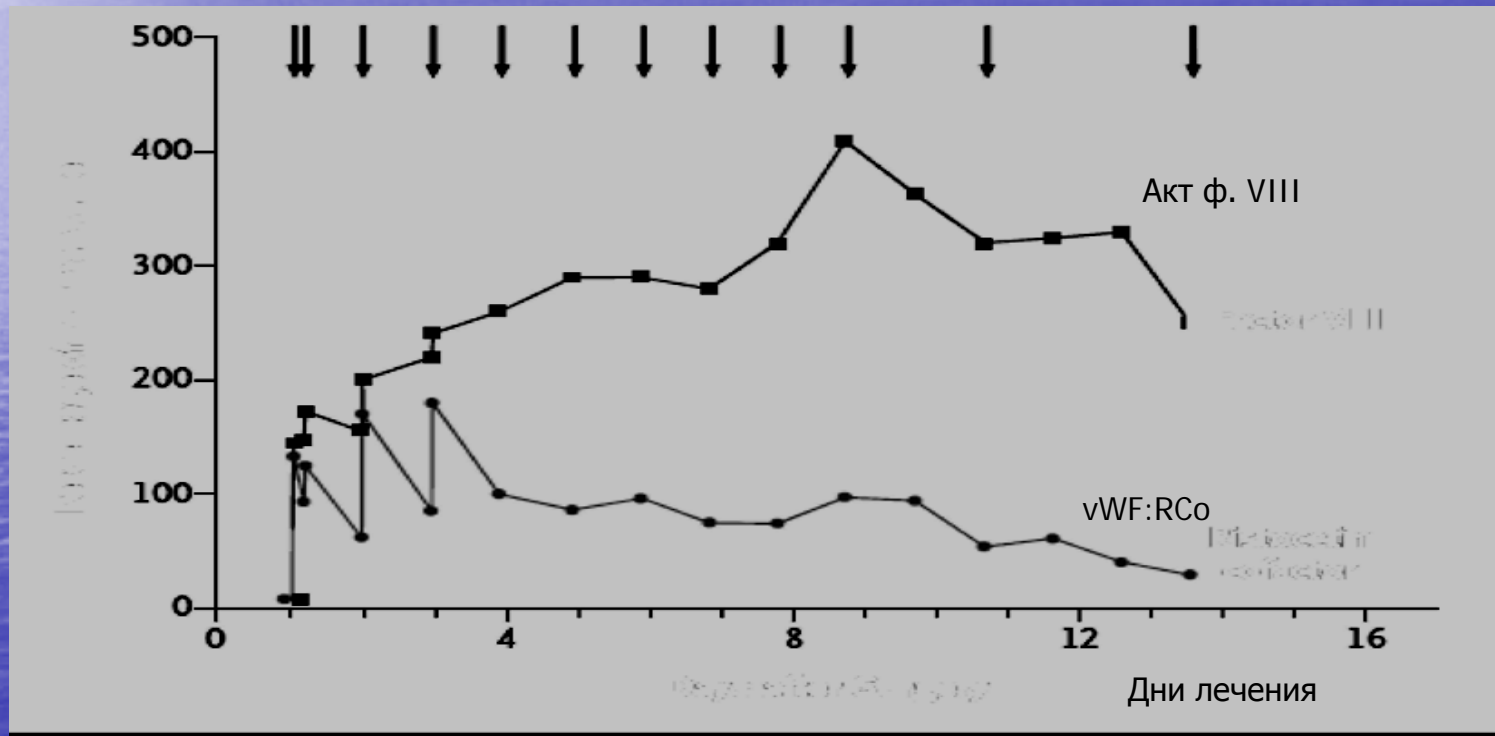
Концентраты ф. VIII с ф. Виллебранда

- Применение возможно при всех формах
- Препараты разработанные для лечения БВ:
 - **Wilate** (Octapharma)
 - Humate P (CSL Behring)
 - Wilfactin (LFB) (только фВ)
- Содержащие ф. Виллебранда (зарегистрированы в РФ):
 - Koate DVI (Talekris, США)
 - Immunate (Baxter)
 - Octanate (Octapharma)
 - Наемостин SDH (Biotest, Германия)
 - Emoclot DI (Kedrion, Италия)



Carol K. Kasper 2004

Риск тромбоза при применении несбалансированных препаратов фактора Виллебранда



Manucci PM и соавт. N Engl J Med 2004;351:683-94

Концентраты ф. VIII с ф. Виллебранда

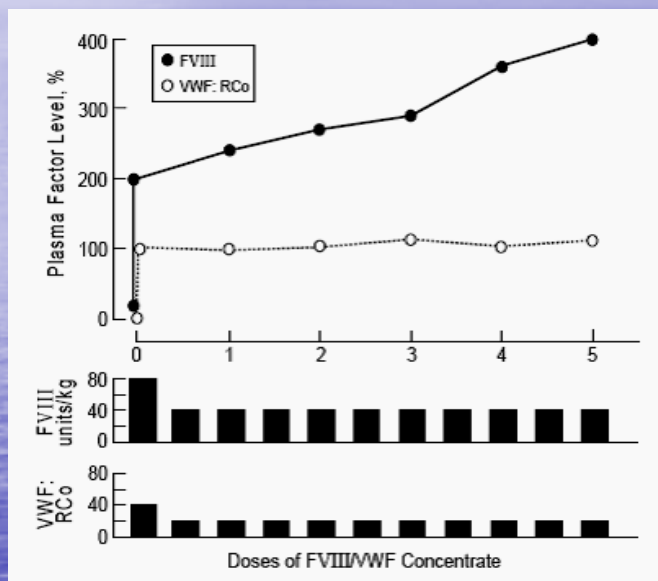


Figure 10. Surgical dosage, concentrate with more FVIII than VWF. Hypothetical mean daily factor levels in a patient with severe VWD treated for surgery with an initial dose (40 IU of VWF:RCo/kg and 80 IU of FVIII/kg) and subsequently with doses half that much every 12 hours, with the goal of maintaining the plasma VWF:RCo around 100%, using a concentrate with 0.5 IU of VWF:RCo per IU of FVIII. After several days of use, plasma levels of FVIII may exceed normal limits.

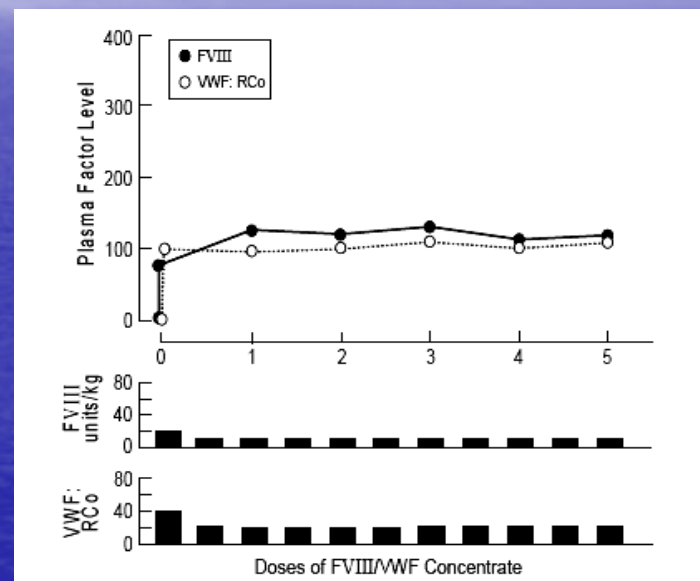


Figure 11. Surgical dosage, concentrate with more VWF than FVIII. Hypothetical mean daily factor levels in a patient with severe VWD treated for surgery with an initial dose (40 IU of VWF:RCo/kg and 20 IU of FVIII/kg) and subsequently with half that much every 12 hours, with the goal of maintaining the plasma VWF:RCo level around 100%, using a concentrate with 2 IU of VWF:RCo per IU of FVIII.

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, транексам, эстрогены

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	
2М	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин ?
2N	Концентрат фVIII+фВ	Десмопрессин ?
3	Концентрат фVIII+фВ	Тромбоконцентрат

А для разных форм дозы рассчитываются одинаково?

- Количественные формы (1 и 3 тип) – нет фВ, места связывания свободны
- Качественные формы (тип 2):
 - Валентности связаны «бракованным фактором Виллебранда»
 - Мало добавить до требуемого уровня активности, нужно вытеснить?
- Использование тромбоконцентрата в тяжёлых случаях: в тромбоцитах нет фВ, он не может работать локально

Профилактическое лечение при болезни Виллебранда

- Дозировки не отработаны (можно ориентироваться на лечебные дозы)
- Показания:
 - Гемартрозы
 - III тип
 - А ОСТАЛЬНОЕ?:
 - Рецидивирующие носовые кровотечения ?
 - Маточные кровотечения?
 - Риск кровотечений другой локализации?
 - Предстоящее оперативное лечение?

Вилате

Единственный зарегистрированный в России
препарат с известной активностью фVIII и ф
Виллебранда