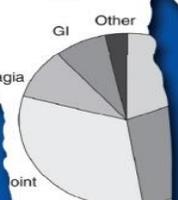
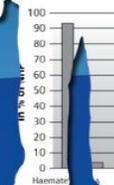


# Кровотечения в практике акушера-гинеколога: когда необходим гематолог?

Волкова С.А.

к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии и ОВП им В.Г.Вогралика  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

27.11.2020



**Figure 1** Indications of the longest treatment of vWD, 5.10. For the necessary to achieve he...

## CLASSIFICATION OF CONCENTRATION

For a better classification of... by Barrow... clinical practice... the specific activity of... classified as low purified... intermediate purified (5 to 50 IU... high purified (50 to 500 IU... ultrahigh purified (>2000 IU... Given that this classification is... purity of FVIII, the active subst... has a high importance for the... hemophilia A.

The situation is different... patients with vWD. The purity... FVIII concentrate has only minor... with other characteristics such... activities, the content of the most... multimers, and the vWF/FVIII ratio... characterization of vWF/FVIII con... the content and activity of both activ... and FVIII) would also be helpful... product in the treatment of vWD, we... fication that distinguishes between... active vWF concentrates (Table 1). A... clinical experience with vWF/F... much FVIII. Because of the considerable... of FVIII and vWF content in... concentrates, Lethagen et al... recommend the products... intended for use in vWD should... vWF and FVIII on the labels... The goal of treatment... severe type 1...

disorder th... F), a glycop... multimers in size... (vWF) multimers a... weight multimer... factor replacem... HMWvWF mult... seem to differ... efficacy, we did... tent and activit... The content of... The specific vWF act... collagen-binding activity... products. Of the produc... MWvWF multimers (with... the highest specific vWF a... per unit of FVIII:coagulant... severe type 1, and type 3 v... and vWF:CB) and FVIII:C prefer... vWF multimers and a high vWF... dary hem... tasis. Based on the... vWF/FVIII concentrate... s multimers in size... (vWF) multimers an... lar weight multimers...

## Клинический случай 1. Жен, 7.10.1978, 42 г, учитель

В семье случаев наследственной коагулопатии нет.

В 10 лет (1988 г) кровотечение после удаления зуба.

В последующем удаление зубов в стационаре под прикрытием СЗП и фактора свертывания крови 8 (2006 г).

Обильных месячных не было. Б-2, Р-2, после КС во вторых родах кровотечение на 8-й день, удаление матки.

Носовые кровотечения отрицает. При порезах кожи длительных кровотечений нет

Планирует ФГДС и ФКС.

20.08.2019 Нв 138 г\л, Тр 360 тыс\мкл, Л 7,79 тыс\мкл

20.08.2019 АЧТВ 38,3 FVIII 107,1%, **vW:Ag 57,4%**,

Диагноз: Болезнь Виллебранда 1 тип без клинически значимых геморрагических проявлений (2006-2019).

Показаний для заместительной терапии факторами свертывания крови нет.

При ФГДС – транексам 2т 4 раза в день (2 таб вечером перед ФГДС)

## Клинический случай 2. Жен, 28.02.1988 – 32 года

Б-3 Р-3 (2008,2009,2013)

У дочери в 4 года длительные носовые кровотечения, госпитализация в ОДКБ гематологическое отделение, диагноз коагулопатии не установлен.

17.04-15.03.2013 лечение в гематологическом отделении ГБУЗ «ОКБ им Н.А.Семашко»: тяжелая анемия, беременность 3, 26-27 нед, переливание ЭМ 6 доз

2015-2018 г в ОАК анемия 1 ст, **обильные месячные**, препараты железа не принимала

**Жен, 28.02.1988**

13.03.2019-02.04.2019: черный стул, госпитализация в ГБ№5 , Нв 50 г/л, ФГДС эрозивный гастрит, желудочно-кишечное кровотечение. СЗП не получала, переливание ЭМ 4 дозы

02.04.2019-15.04.2019 перевод в х\отд ГБУЗ «ОКБ им Н.А.Семашко»: Получала СЗП, ЭМ.

04/04/2019 АЧТВ 35,5 с

**FVIII 72,1% FIX 96,2% vWF:Ag 42,4% vWF:act 5,7% FVIII/ vWF:Ag 1,7%  
vWF:Rco/vWF:Ag 0,1%**

Диагностирована болезнь Виллебранда 2 тип впервые. Начато применение концентрата фактора свертывания крови VIII

15.04.2019 Нв 68 г\л, ферижект 500 мг.

## Жен, 28.02.1988

Диагноз: Болезнь Виллебранда 2 тип (04.04.2019), состояние на фоне терапии гемате 2400 МЕ 1 раз в нед (05.2019), 2 раза в нед (07.-10.2019)

Эрозивный гастрит, желудочно-кишечное кровотечение (03-04.2019), 13.05.2019, 24.05.2019 Язва 12 п к в акт стадии (06.2019)

7.10.2019 ФГДС – рефлюкс эзофагит, хр гастрит, бульбопатия

Анемия тяжелой, крайне тяжелой степени смешанного генеза (постгеморрагическая, железодефицитная) (15.04.2019, 13.05.2019), скорректированная феринжеком 500 мг, ЭМ №7, ликфер до анемии 2 ст (1.06.2019)

Дефицит В12 (05.2019)

Анемия 2 ст нормоцитарная нормохромная, дефицит железа, вит В12 (11.2019)

# Болезнь Виллебранда (БВ)

## БВ в настоящее время считается самым частым нарушением свертывания крови

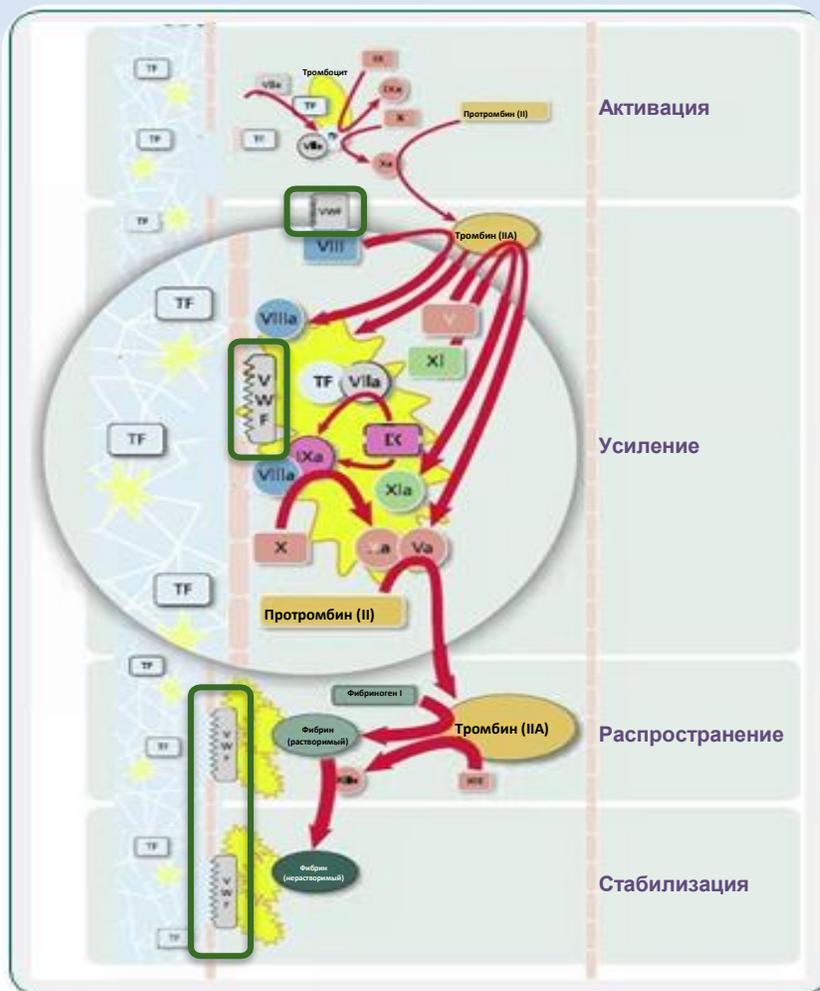
- Болезнью страдает до 1% общей популяции
- У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно
- Приблизительно 1 из 10 000 человек в общей популяции нуждается в лечении

Заболевания	Страны со статистическими данными	Общее количество выявленных пациентов	Мужской пол	Женский пол	Пол неизвестен	Пациент не знает о заболевании
Гемофилия А	108	151 159	137 741 (91%)	3 988 (3%)	9 430	6%
Гемофилия В	108	30 310	27 057 (89%)	1 328 (4%)	1 925	6%
Гемофилия неизвестного вида	50	2 889	1 849 (64%)	127 (4%)	913	32%
Болезнь Виллебранда (БВ)	96	74 318	24 469 (33%)	38 930 (52%)	10 919	15%

## БВ вызывается дефицитом или нарушением функции vWF

- Ген vWF располагается в коротком плече 12-й хромосомы
- Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и поражает одинаково часто как мужчин, так и женщин

# Что такое фактор Вилебранда (vWF)?



**vWF — это адгезивный белок, необходимый для первичного гемостаза**

- Большой мультимерный гликопротеин, присутствующий в плазме
- Каждый мономер vWF содержит определенные домены, отвечающие за определенные функции

**Синтезируется в:**

- Эндотелиальных клетках
- Мегакариоцитах (тромбоцитах)

**Циркулирует в плазме**

- Также обнаруживается в тромбоцитах, в эндотелиальных клетках, и в субэндотелиальном пространстве

**Место хранения:**

- тельца Вайбеля-Палада в эндотелиальных клетках
- в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов

# Проявления болезни Виллебранда (БВ)

Носовое кровотечение



Легко появляющиеся гематомы



Кровотечение в полости рта



- Удлинение времени кровотечения
- Главным образом, кровотечения из слизистых:
  - Гематомы
  - Носовые кровотечения
  - Десневые кровотечения
  - Меноррагия
  - Внутренние желудочно-кишечные кровотечения
- Кровотечение после операции (тонзилэктомия, удаление зуба)
- Кровоизлияния в мышцы и суставы (при тяжелых формах БВ)

# 5 признаков повышенной кровоточивости



Частое образование гематом,  
ЭКХИМОЗОВ



Частые или продолжительные  
носовые кровотечения



Длительные и обильные  
менструации



Длительные кровотечения после  
травмы, родов или хирургических  
вмешательств



Длительные кровотечения из  
слизистых оболочек полости рта при  
стоматологических вмешательствах

## 7

Менструации длятся  
7 и более дней



## 2

Замена прокладки /  
тампона требуется  
каждые 2 часа и чаще



## 1

Сгустки крови  
размером с  
1-рублевую монету



## 1 из 100

1 из 100 человек страдает от снижения  
уровней факторов свертывания крови и  
находится в группе риска кровотечений

## 1 из 10 000

Только у 1 из 10 000 человек установлен  
диагноз, связанный с нарушением  
свертываемости крови

## 1 из 5 женщин

При проведении обследования женщин  
с обильными и длительными  
менструациями диагноз может быть  
установлен до 1 из 5 женщин

# Диагностика БВ<sup>1</sup>



## Коагулогический скрининг в городских лабораторных центрах:

- 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

## Специфические коагулогические исследования для верификации диагноза - в специализированных центрах по лечению коагулопатий:

- vWF:RCo/vWF:Ag – соотношение ристоцетин-кофакторной активности vWF с антигеном vWF
- FVIII:C – активность FVIII
- RIPA – ристоцетин индуцированная агрегация тромбоцитов в двух концентрациях ристомидина (для уточнения типа БВ)
- Мультимерный анализ vWF (в неясных случаях)

# Скрининговые диагностические исследования: АЧТВ, ПТВ (МНО), ТВ

## **Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)**

Удлинение:

- недостаточность FVIII, IX, XI, XII, **количественном или качественном дефекте фактора Виллебранда** (гемофилия А, В, С, БВ)
- наличие **волчаночного антикоагулянта** (а.т. блокирующих активность факторов свертывания крови в пробирке - АФС)
- При комбинации снижения FXII и фВ (БВ подтип Сан-Диего)
- Острый ДВС

# Пример

ГБУЗ НО "Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко"

603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Телефон/факс: тел. (831) 435-79-31, (831) 438-95-90

Пациент  
Пол Жен Возраст 29 лет СтрахНом: Мед карта №

Адрес  
Диагноз Врач



7 8 2 8 0 9

Заказчик: Платные услуги кабинет №3

Отделение:

КДЛ

Дата поступления образца

16.01.2018

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
<b>Коагулология</b>			
Активированное частичное тромбопластиновое время	<b>40.6</b>	сек	25.1 - 36.5
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ Ratio)	<b>1.32</b>		0.90 - 1.20
Активированное частичное тромбопластиновое время mix (АЧТВ mix)	<b>36.6</b>	сек	25.1 - 36.5
Активированное частичное тромбопластиновое время mix (АЧТВ mix Ratio)	<b>1.19</b>		0.90 - 1.20
Индекс циркулирующего антикоагулянта (ИЦА)	9.1 отсутствие ингибитора	%	0.0 - 15.0

Комментарии: Гипокоагуляция по АЧТВ. Присутствует коррекция АЧТВ нормальной донорской плазмой (АЧТВ mix). ИЦА <15, отсутствие ингибитора.

## Коагулопатия

Достоверное повышение АЧТВ, потому что R АЧТВ > 1,2, но АЧТВ достоверно нормализуется после теста с использованием донорской плазмы (сыворотки) – АЧТВ mix почти норма, R АЧТВ mix < 1,2.

# Пример 3

## Болезнь Виллебранда, 2 тип

ГБУЗ НО "Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко"  
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190  
Телефон/факс: тел. (831) 435-79-31, (831) 438-95-90

Пациент \_\_\_\_\_ Страхов: \_\_\_\_\_  
Пол **Жен** Возраст **58 лет** Мед карта № 2245726  
Адрес \_\_\_\_\_  
Диагноз \_\_\_\_\_ Врач \_\_\_\_\_

Заказчик: Платные услуги кабинет №3  
Отделение: \_\_\_\_\_

КДЛ \_\_\_\_\_ Дата поступления образца 25.01.2018

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
<b>Коагулология</b>			
Активированное частичное тромбопластиновое время	<b>38.2</b>	сек	25.1 - 36.5
VIII фактор (%)	76.7	%	50.0 - 150.0
IX фактор (%)	97.5	%	65.0 - 150.0
Фактор фон Виллебранда: антиген vWF:Ag (концентрация)	54.2	%	42.0 - 176.0
			Группа крови I(O) 42.0 - 141.0 Группа крови II(A), III(B), IV(AB) 66.0 - 176.0
Фактор фон Виллебранда: vWF:RCo (Ристоцетин кофакторная активность)	<b>12.5</b>	%	48.2 - 239.8
			Группа крови I(O) 48.2 - 201.9 Группа крови II(A), III(B), IV(AB) 60.8 - 239.8
Отношение FVIII/vWF:Ag	1.4		от 0.7
Отношение VWF:Act/vWF:Ag	<b>0.2</b>		от 0.7
Комментарии: Гипокоагуляция по АЧТВ. Активность факторов VIII и IX в норме. Количественная характеристика фактора Виллебранда в норме для группы крови I(O), для II(A), III(B), IV(AB) снижена. Снижение функциональной активности фактора Виллебранда.			

Антиген фактора Виллебранда в пределах нормы (не 1 и не 3 тип БВ), Но снижена активность фВ, И соотношение активность /антиген < 0,7 –БВ 2 тип

# Приобретенный синдром Виллебранда

У пациентов с приобретенными синдромом Виллебранда результаты лабораторного обследования сходны с таковыми у пациентов с врожденной БВ

- Встречается реже, чем врожденная БВ (менее 1 случая на 100 000 человек)
- Обычно связан с наличием одного из нескольких патологических механизмов или заболеваний

Патофизиология	Связанные нарушения
Выработка антител к vWF	Лимфопролиферативные заболевания, моноклональные гаммапатии, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка
Индукция напряжением сдвига Конформационные изменения, приводящие к повышенному протеолизу vWF	Дефект межжелудочковой перегородки, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, установленное в левом желудочке устройство поддержки кровообращения, первичная легочная гипертензия
Значительное повышение уровня тромбоцитов в крови	Эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, другие миелолиферативные заболевания
Выведение vWF из кровотока в результате aberrантного связывания с опухолевыми клетками	Опухоль Вильмса, некоторые лимфопролиферативные или плазмоклеточные пролиферативные заболевания
Снижение синтеза vWF	Гипотиреоз
Осложнения медикаментозной терапии	Ципрофлоксацин (Ципро), вальпроевая кислота (Депакин), гидроксипропилкрахмал (уже изъят из употребления в США), гризеофульвин

# Беременность и болезнь Виллебранда

- Планирование беременности
- Информирование пациентки о возможных осложнениях
- Совместное определение показаний к заместительной терапии фактором свертывания крови в родах/послеродовом периоде с гематологом (через акушерский консилиум)
- Готовность неонатологов: диагностика у новорожденного

## Режим дозирования Гемате® П в родах

**Необходимо:**

**VWF:RCo >60%**

**FVIII:C >40%**

В родах:

кесарево сечение **40–60 МЕ/кг** (по vWF)

неосложненные самостоятельные роды – **20–30 МЕ/кг** (по vWF)

каждые 8–12 ч для поддержания уровня VWF:RCo  
более 50 МЕ/кг (по vWF) до **10–14 дней**.

Контроль через 24–48 ч

**1 МЕ/кг VWF повышает уровень VWF:RCo на 2%**

# Гемате® П

## vWF/FVIII (2,4:1)



## Показания к применению:

- Болезнь Виллебранда (БВ)
  - Профилактика и лечение кровотечений, а также кровопотерь во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном (DDAVP) неэффективна или противопоказана
- Гемофилия А (врожденный дефицит фактора VIII)
  - Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII)
  - Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII

## Гемате® П впервые зарегистрирован в 1982 году

- ~40 лет опыта применения

1. Heimburger et al. Die Gelben Hefte 1980;20:165–174;
2. Schimpf et al. N Engl J Med 1987;316:918–922;
3. Schimpf et al. N Engl J Med 1989;321:1148–1152
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемате® П в России от 26.11.2019 г. ЛП-000596.

## Клинический случай 3, Жен, 1988 г.р.

11.2015 жалобы: кровотечение после удаления зуба сутки (2 мес назад, и 2 года назад), кровоточивость десен, маточное кровотечение после КС (2011 г) переливание СЗП.

Б-2 4 нед.

У мамы обильные синяки, гематомы после травм, кровотечений после мед манипуляций не было.

Родилась в срок 2-м ребенком в семье, в срок, брат старше на 4 г.

Менархе с 15 лет, 5 дней кровотечение, цикл 26 дней, прокладок менее 10.

Б-1, Кесарево сечение, кровотечение, переливание ЭМ (2011), прием КОК 3 мес после 1-х родов.

13.11.2015 АЧТВ 32 с (23-31.9), МНО 1,01 ТВ 17,5 (14-21), фибриноген 2,86 г/л

**vWF – 43%, FVIII 41%, vWF act 47,2%**

## Клинический случай 3, Жен, 1988 г.р.

13.11.2015 **AЧТВ 32 с** (23-31.9), МНО 1,01 ТВ 17,5 (14-21), фибриноген 2,86 г/л  
**vWF – 43%, FVIII 41%, vWF act 47,2%**

12.01.16 АЧТВ 32,5 (25,1-36,1)

FVIII 117,7% vWF – 162%, vWF act 123%

Нв 127 г/л, MCV 87 MCH 29 RDW 11 Тр 231 тыс\мкл, Л 5,63 тыс\мкл

При осмотре: Рост 152 см, вес 47 кг

Диагноз: Д 68 Болезнь Виллебранда 1 тип, геморрагические проявления после медицинских манипуляций. Беременность 2 16 нед

## Режим дозирования Гемате® П в родах

**Необходимо:**

**VWF:RCo >60%**

**FVIII:C >40%**

В родах:

кесарево сечение **40–60 МЕ/кг** (по vWF)

неосложненные самостоятельные роды – **20–30 МЕ/кг** (по vWF)

каждые 8–12 ч для поддержания уровня VWF:RCo  
более 50 МЕ/кг (по vWF) до **10–14 дней**.

Контроль через 24–48 ч

**1 МЕ/кг VWF повышает уровень VWF:RCo на 2%**

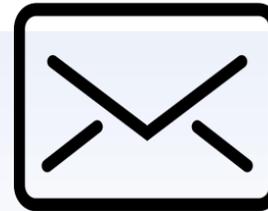
# Диагностический проект по болезни Виллебранда

- **Инициатор скрининга по диагностике болезни Виллебранда**
  - Всероссийское общество гемофилии (ВОГ)
- **Лабораторные базы**
  - НМИЦ ДГОИ им Д Рогачева
  - Алтайский филиал НМИЦ

**Телефон горячей линии для врачей:**

**8-800-550-49-21**

8-800-550-49-21



При наличии вопросов после проведения диагностики врач самостоятельно связывается с ФЦ: НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева [telemed@fnkc.ru](mailto:telemed@fnkc.ru) (для Жаркова П.А.) или НМИЦ ГНЦ [telemedicine@blood.ru](mailto:telemedicine@blood.ru) (для Зозули Н.И.)

**Спасибо за внимание!**