

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА У ДЕТЕЙ

Современные подходы в диагностике и лечении на примере клинического случая

Плакрина О. И.

Зав.отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ НО «НОДКБ»

12.12.2020

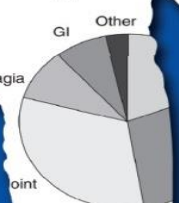
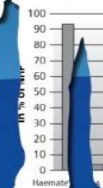
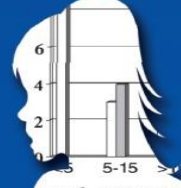


Figure 1 Indications of the longest survival of vWD, 5.10. For the reason...

CLASSIFICATION OF CONCENTRATES
 For a better classification of concentrates by Barrow...
 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 substance...
 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 as...
 activities, the content of the most...
 multimers, and the vWF/FVIII ratio...
 characterization of vWF/FVIII con...
 the content and activity of both acti...
 and FVIII) would also be helpful...
 product in the treatment of vWD, we...
 fication that distinguishes between a...
 active vWF concentrates (Table 1). A...
 clinical experience with vWF/FVIII...
 much FVIII. Because of the considerable...
 FVIII and vWF content in commercial...
 concentrates, Lethagen et al¹ recommend...
 intended for use in vWD should...
 vWF and FVIII on the labels...
 The goal of treatment...
 severe type 1



5-15

Лектор: Плаксина Ольга Ивановна

Должность: зав отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ НО «НОДКБ»

Данная презентация поддерживается компанией CSL Behring. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения компании CSL Behring.

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. CSL Behring не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

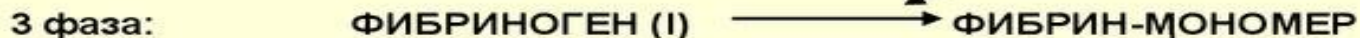
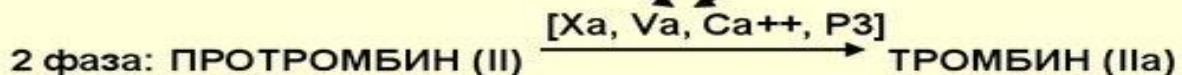
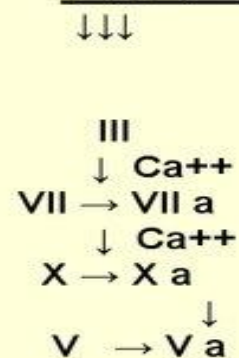
Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора

СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ



ВНЕШНИЙ ПУТЬ



1 послефаза (ретракция):



2 послефаза (фибринолиз):




пептиды (продукты деградации фибрина - ПДФ)

Факторы, поддерживающие жидкое состояние крови

- 1) ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ СТЕНКИ СОСУДА;
- 2) НЕАКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ;
- 3) ПРИСУТСТВИЕ В КРОВИ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ;
- 4) НАЛИЧИЕ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА;
- 5) НЕПРЕРЫВНЫЙ ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПОТОК КРОВИ.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ТРОМБА

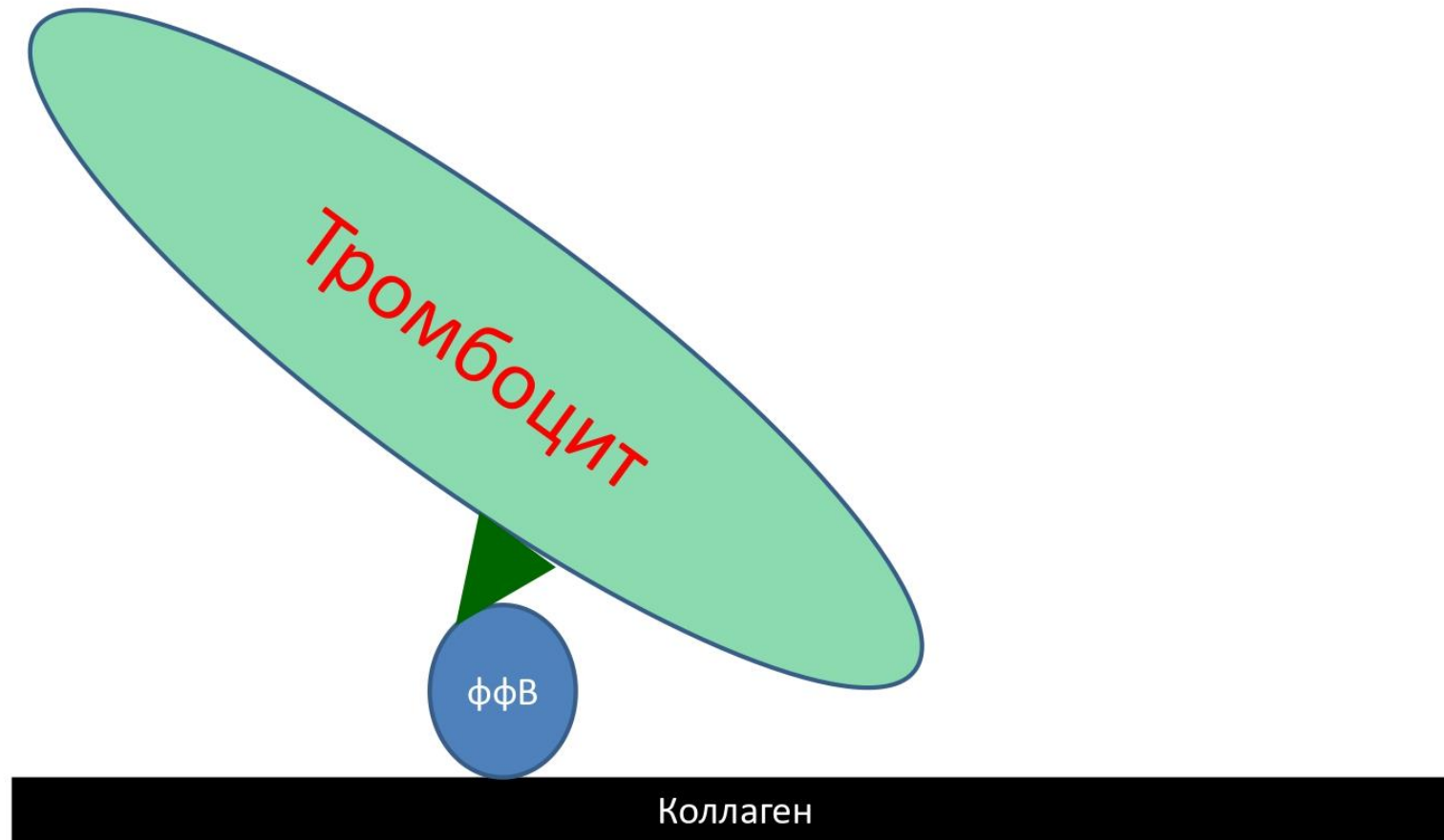
- ▶ 1) сокращения сосудов;
 - ▶ 2) образования тромбоцитарной пробки:
- 

- ▶ Изменение просвета сосудов происходит за счет сокращения гладкомышечных элементов стенок сосудов как рефлекторным, так и гуморальным путем. Тромбоциты обладают способностью к адгезии (способностью прилипать к чужеродной поверхности) и агрегацией (способностью склеиваться друг с другом). Это способствует образованию тромбоцитарной пробки и запускает процесс свертывания крови

ИОНЫ СА СПОСОБСТВУЕТ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РЕТРАКЦИИ СГУСТКА И ТРОМБОЦИТАРНОЙ ПРОБКИ, ТОРМОЗЯТ ФИБРИНОЛИЗ.

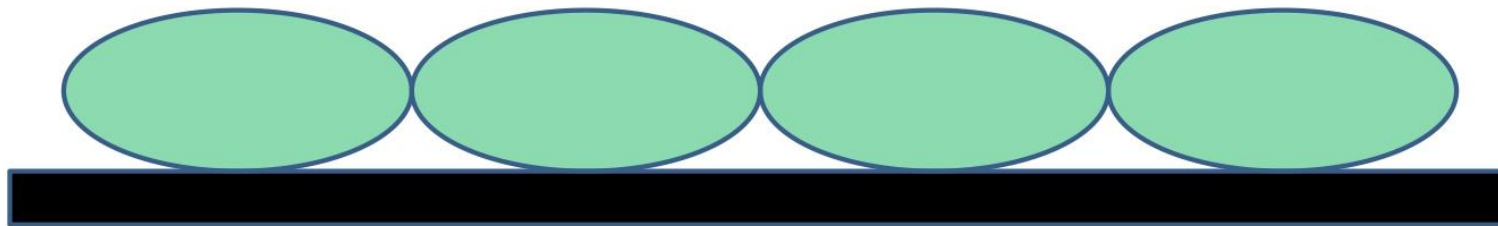
Функции тромбоцитов

1. Торможение/адгезия - гликопротеин Ib и фактор фон Виллебранда



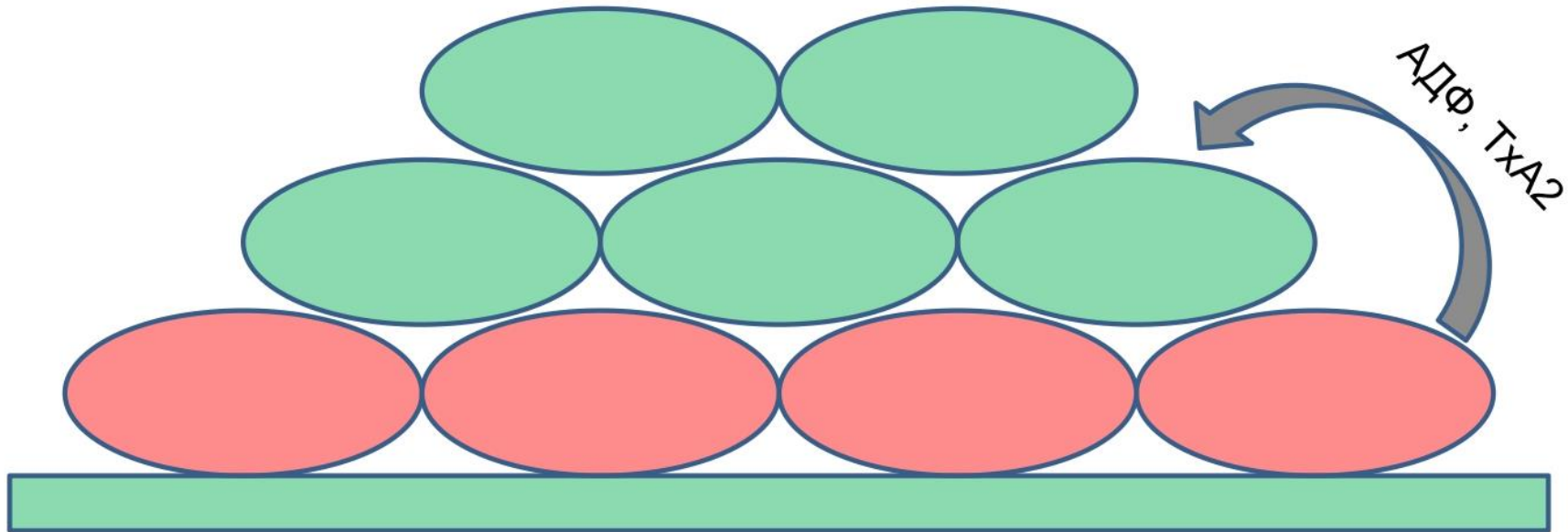
Функции тромбоцитов

1. Торможение/адгезия - гликопротеин Ib и фактор фон Виллебранда
2. Прикрепление/агрегация - гликопротеины Ia-IIa и IIb-IIIa



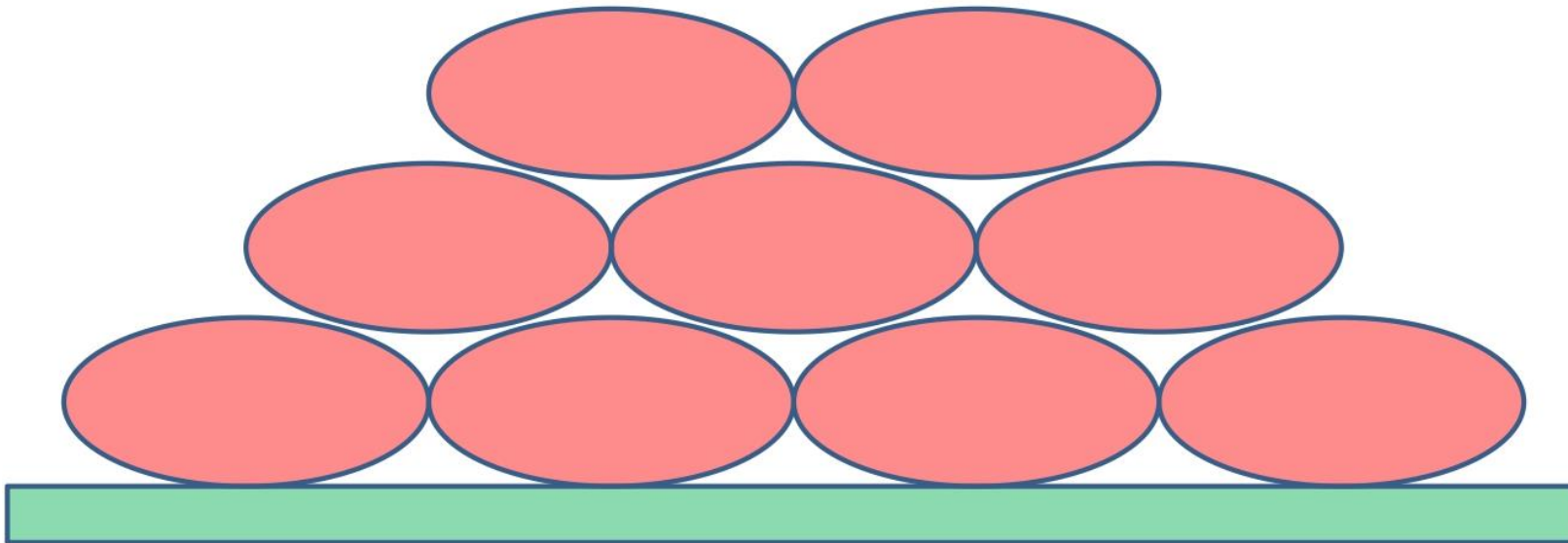
Функции тромбоцитов

1. Торможение/адгезия - гликопротеин Ib и фактор фон Виллебранда
2. Прикрепление/агрегация - гликопротеины Ia-IIa и IIb-IIIa
3. Секреция плотных гранул и синтез тромбоксана



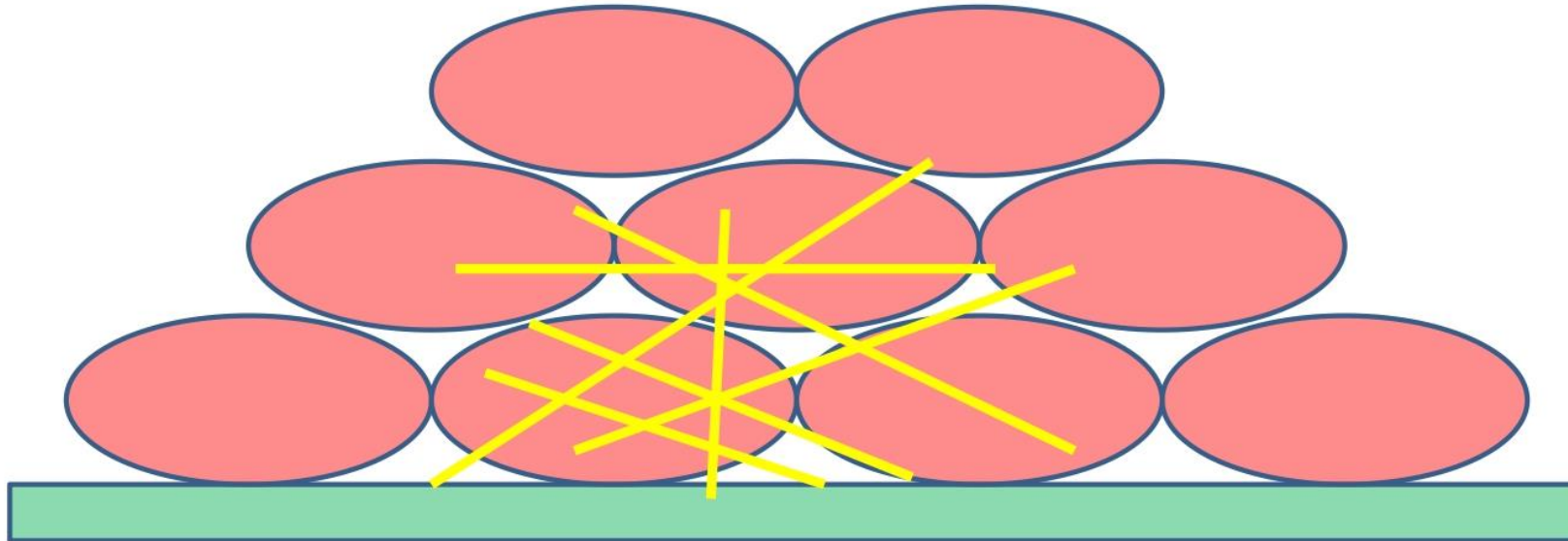
Функции тромбоцитов

1. Торможение/адгезия - гликопротеин Ib и фактор фон Виллебранда
2. Прикрепление/агрегация - гликопротеины Ia-IIa и IIb-IIIa
3. Секреция плотных гранул и синтез тромбоксана

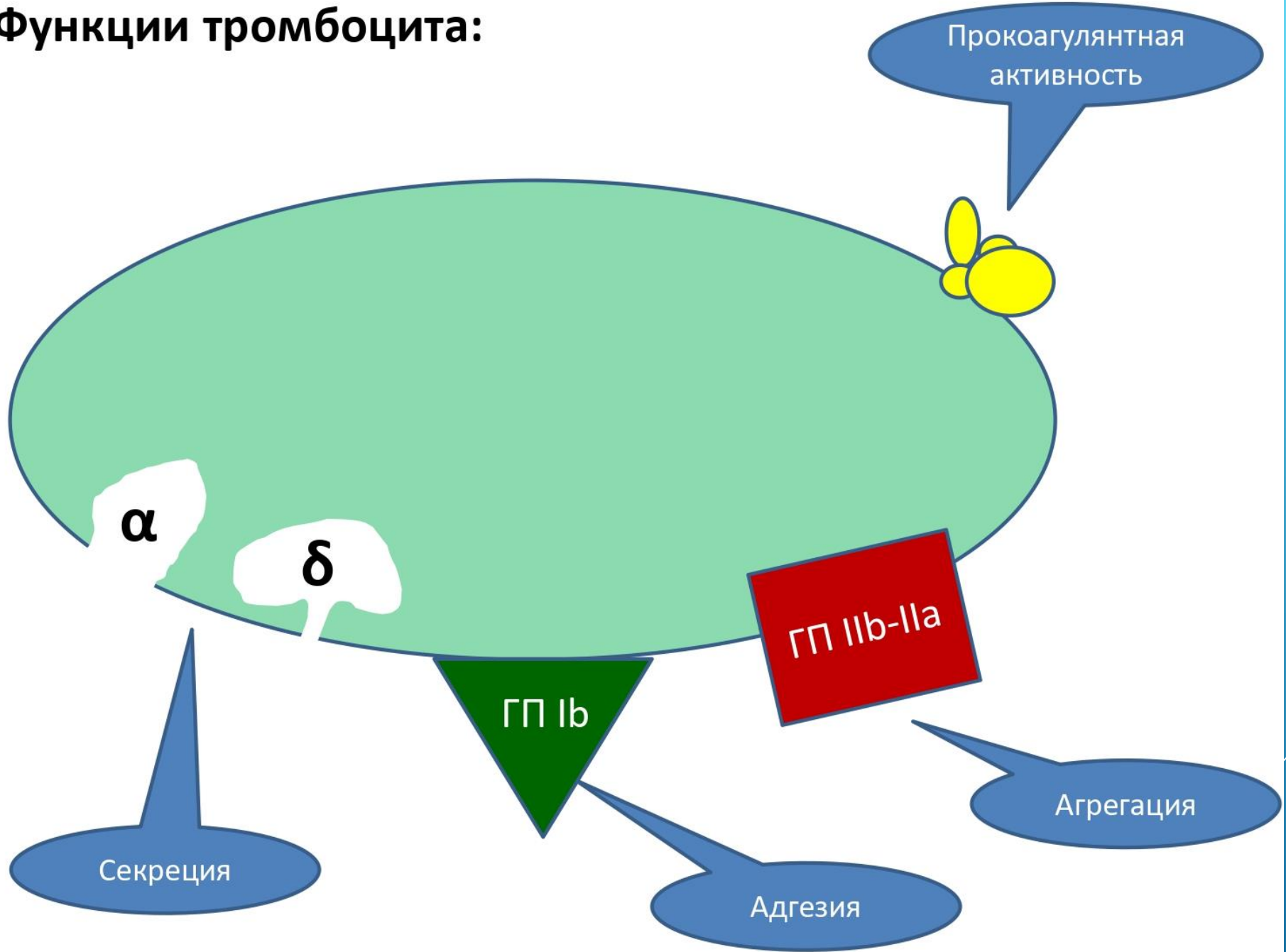


Функции тромбоцитов

1. Торможение/адгезия - гликопротеин Ib и фактор фон Виллебранда
2. Прикрепление/агрегация - гликопротеины Ia-IIa и IIb-IIIa
3. Секреция плотных гранул и синтез тромбоксана
4. Прокоагулянтная активность



Функции тромбоцита:



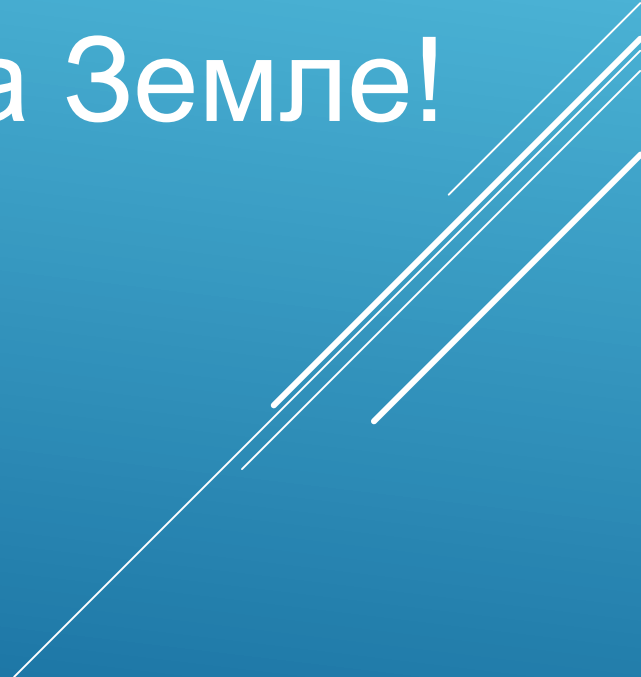
- ▶ Тромбоциты содержат в гранулах ряд активных веществ, которые начинают выделяться из гранул после контакта с коллагеном и фактором Виллебранда (субэндотелиальными структурами), а также теряют дискоидную форму и приобретают способность к адгезии и агрегации с выделением из гранул тромбоксана, адреналина, АДФ, тромбина .
- ▶ Итогом первичной активации свертывания в результате травмы сосуда является образованием первичной тромбоцитарной пробки
- ▶ не вдаваясь глубоко в функции эндотелия, нужно сказать, что эндотелиальные клетки вырабатывают ряд активных веществ, обеспечивающих тонус сосудов и текучесть крови
- ▶ после травмы нормальный эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность с выделением и привлечением многих прокоагулянтных веществ, включая тканевый фактор , фактор Виллебранда, фактор V, ингибитор активатора плазминогена, интерлейкин 1, фактор некроза ткани, эндотелин (вазоконстриктор).

СМЫСЛ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА

- ▶ Самолет F/A-18C Hornet
- ▶ цепляется за посадочный
- ▶ тормоз авианосца "Нимиц"



▶ БВ – самая распространенная
геморрагическая коагулопатия на Земле!

A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted diagonally from the bottom right towards the top right, located in the lower right quadrant of the slide.

Что такое фактор Виллебранда (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 α -гранулах тромбоцитов

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (БВ)

- ▶ Заболевание описано в 1926 году Эриком А. фон Виллебрандом на Аландских островах в Швеции с перечислением основных симптомов:¹⁻⁴
 - ▶ Носовые кровотечения, кровоточивость десен
 - ▶ Длительное кровотечение при небольших повреждениях/во время менструации
 - ▶ Количество тромбоцитов и время коагуляции в норме, но удлинено время кровотечения
- ▶ Выделение из гемофилии заболевания, которое в дальнейшем стало известным, как «болезнь фон Виллебранда», было основано на:
 - ▶ типе кровоизлияний
 - ▶ кровоизлияния со слизистых и кожный геморрагический синдром, в отличие от кровоизлияний в суставы
 - ▶ различных типах наследования
 - ▶ наследование аутосомное, в отличие от сцепленного с полом при гемофилии
- ▶ В 1953 г. установлена недостаточность FVIII у пациентов с БВ^{3,5,6}
- ▶ В 1971 г. Циммерман открыл гликопротеид, известный как фактор Виллебранда.
 - ▶ Распространенность клинически значимых случаев (требующих гемостатической терапии) 1 – 2 на 10 000 человек



Эрик А. фон Виллебранд

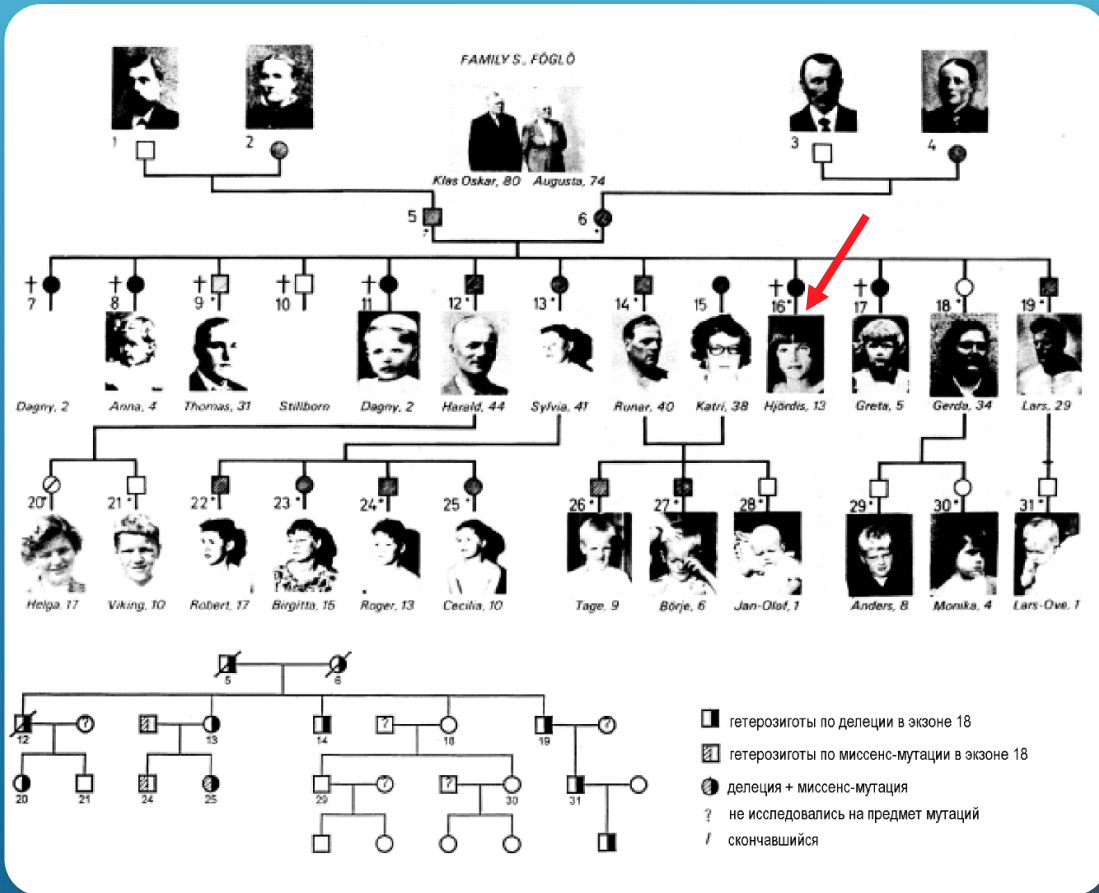
1870-1949

1. von Willebrand. Finska Läkarsällskapets Handlingar 1926;67(2):87–112.
2. Holmberg & Nilsson. Eur J Haematol 48;1992:127–141.
3. Kasper. www.carolkasper.com, 2005.
4. Federici et al. Haemophilia 2006;12(6):563–572.
5. White & Montgomery. In: Hematology: Basic principles and practice 1995;113:1725–1736.
6. Blombäck. In: Handbook of Haemophilia, Part II 1975;33:493–512.

- ▶ 1926 г. – первое сообщение о необычном геморрагическом заболевании у девочки с Аландских островов.
- ▶ 66 членов семьи с геморрагическим синдромом:

- ▶ 16/35 женщин
 - ▶ особенно часто наблюдается среди женщин
- ▶ 7/31 мужчин
 - ▶ у женщин манифестирует как при нетяжелых, так и при более серьезных формах

- ▶ Пациентка, указанная стрелкой, обследована в возрасте 5 лет
 - ▶ Порезала губу в возрасте 3-х лет; кровотечение в течение 3 дней, потеряла сознание, пролежала в постели 10 недель
 - ▶ Умерла в возрасте 13 лет от кровотечения во время 4-го менструального цикла
 - ▶ 4 сестры умерли в возрасте от 2 до 4 лет



▶ Болезнь Виллебранда –это врожденная патология гемостаза, с аутосомно-доминантным типом наследования, но может быть и приобретенные формы!!

ЧАСТОТА 1:1000

БОЛЕЮТ ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ ВИЛЛЕБРАНДА

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


ПРИОБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ ВИЛЛЕБРАНДА

- ▶ Лимфопролиферативные заболевания, моноклональные гаммапатии, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка
- ▶ Дефект межжелудочковой перегородки, аортальный стеноз,
- ▶ Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, установленное в левом желудочке устройство поддержки кровообращения, первичная легочная гипертензия
- ▶ Эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, другие миелопролиферативные заболевания
- ▶ Опухоль Вильмса, некоторые лимфопролиферативные или плазмноклеточные пролиферативные заболевания
- ▶ Гипотиреоз
- ▶ Ципрофлоксацин (Ципро), вальпроевая кислота (Депакин), гидроксипроксиэтилкрахмал (уже изъят из употребления в США), гризеофульвин

ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ БВ

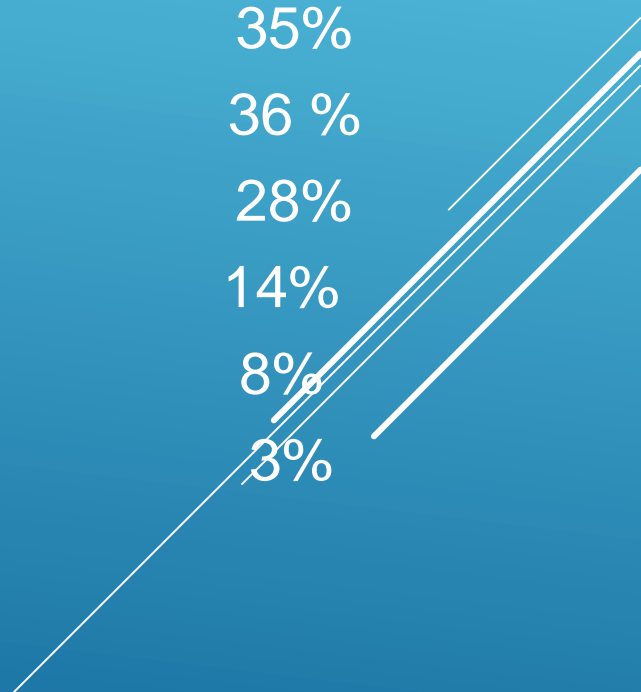
- ▶ 1 тип – частичный количественный дефицит ФВ (80%)
- ▶ 2 тип – качественный дефицит ФВ (15%)
- ▶ 3 тип – глубокий или полный количественный дефицит ФВ (5%)

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

- ▶ Клиническое обследование
 - ▶ Личный и семейный анамнез
 - ▶ Лабораторное обследование
 - ▶ Генетическое исследование
- 

ВИДЫ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ИХ ЧАСТОТА

▶ <u>Носовое кровотечение</u>	63%
▶ <u>Меноррагия</u>	60%
▶ <u>Кровотечение после удаления зуба</u>	52%
▶ <u>Склонность к кровоподтекам и гематомам</u>	49 %
▶ Кровотечения из десен	35%
▶ Посттравматические кровотечения (после порезов и др.)	36 %
▶ Послеоперационные кровотечения	28%
▶ Желудочно-кишечное кровотечение	14%
▶ Кровоизлияния в суставы	8%
▶ Кровотечения из др. локализаций	3%




- ▶ Наиболее частый профиль диагностических данных при БВ включает следующее:²
 - ← Отягощенный личный и семейный анамнез по кровотечениям
 - ← Удлинение времени кровотечения
 - Действующий стандарт лабораторной диагностики БВ включает в себя два специфических для БВ исследования, которые позволяют оценить:
 - (1) количество VWF в плазме крови;
 - (2) способность VWF в плазме крови связываться с тромбоцитами в
 - ▶ присутствии антибактериальным препаратом ристоцетином.
 - ← Нормальная или пониженная активность FVIII (FVIII:C)

ВСЕГДА: АЧТВ, ПВ, ФИБРИНОГЕН, ТВ, ОАК, FVIII:C !

▶ При гемофилии А и тяжелой БВ удлинняется АЧТВ, но не ПВ.

Легкие формы БВ и дефицита ФХIII невозможно диагностировать ни одним методом!!!!!!!

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

- ▶ Проблемы взятия крови, «стрессовое» повышение количества фактора Виллебранда;
 - ▶ Проблемы венозного доступа;
 - ▶ Активность фактора Виллебранда повышается на 1-2% каждый год;
 - ▶ Активность фактора Виллебранда выше у новорожденных.
- 

- ▶ При легких формах БВ симптомы часто появляются после травмы или хирургической операции (например, тонзилэктомии, экстракции зуба, тяжелой травмы и др.).

ДО 20 % ЖЕНЩИН С МЕНОРРАГИЯМИ МОГУТ ИМЕТЬ БВ В ЛЕГКОЙ ФОРМЕ, МЕНОРРАГИИ МОГУТ НАБЛЮДАТЬСЯ У 70–80 % ЖЕНЩИН С БВ

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ БВ

- ▶ Подходы к терапии Болезни Виллебранда



ПРИМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАТОВ VWF/FVIII ПРИ БВ

- ← Цель лечения пациентов с БВ — коррекция двойного дефекта гемостаза:
 - нарушения адгезии тромбоцитов;
 - нарушения внутреннего механизма свертывания крови вследствие вторичного снижения уровня FVIII.
- ← Существует два рекомендованных варианта лечения :
 - применение десмопрессина (DDAVP);
 - трансфузионная терапия с введением концентратов VWF/FVIII.

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ БВ

Гормональная терапия

Применение эстрогенов приводит к повышению коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C) и ристоцетин-кофакторной активности VWF (VWF:RCo) у женщин.

Может применяться для контроля легких меноррагий.

Антифибринолитические средства

- Эпсилон-аминокапроновая кислота (ε-AKK).
- Транексамовая кислота
- Применяются местно или системно для контроля кровотечений из полости рта/носа, кровотечений после экстракции зубов и меноррагий.

Концентраты VWF/FVIII обычно применяются:

- При БВ 3-го типа.
- При БВ типа 2B, поскольку десмопрессина ацетат может вызывать транзиторную тромбоцитопению.
- У всех пациентов с БВ 1-го или 2-го типа, которые не ответили на лечение десмопрессина ацетатом или имеют противопоказания к его применению.

Местные манипуляции

- Например, применение фибринового клея (особенно часто в стоматологической практике).

Заместительная терапия препаратами VWF/FVIII

- *Пациенты, у которых при пробной инфузии десмопрессина не удалось достичь клинически значимого повышения уровней FVIII и/или VWF, являются кандидатами на заместительную терапию.*
- **Применение вирусинактивированных концентратов VWF/FVIII является терапией выбора у пациентов с отсутствием ответа на десмопрессина ацетат.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Температура хранения	Срок годности	Возраст применения	Соотношение FVIII и vWF
▶ Гемате [®] П не выше 25°C	3 года	С 0 лет	1:2,4
▶ Вилате 2° до 8°C	2 года	С 6 лет	1:0,9

ГЕМАТЕ® П

250 МЕ+600 МЕ, 500 МЕ+1200 МЕ И 1000 МЕ+2400 МЕ

Гемате® П	250 МЕ + 600 МЕ	500 МЕ + 1200 МЕ	1000 МЕ + 2400 МЕ
Активный(-ые) ингредиент(-ы):			
vWF	600 МЕ	1200 МЕ	2400 МЕ
FVIII	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ

Концентрат факторов свертывания из плазмы крови человека

- *фактор Виллебранда*
- *FVIII*



Соотношение 2,4: 1

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЕМАТЕ® П

- Впервые выпущен на рынок 5 февраля 1981 г. в Германии (лицензирован как первый в мире эффективный вирусинактивированный концентрат фактора VIII — «Faktor VIII HS Behringwerke»).
- На сегодняшний день препарат Гемате® П зарегистрирован более чем в 35 странах Европы, Азии и Америки.

Показания к применению

Болезнь Виллебранда (БВ)

- Профилактика и лечение кровотечений (в том числе послеоперационных) при неэффективности монотерапии десмопрессином (DDAVP) или наличии противопоказаний к ней.

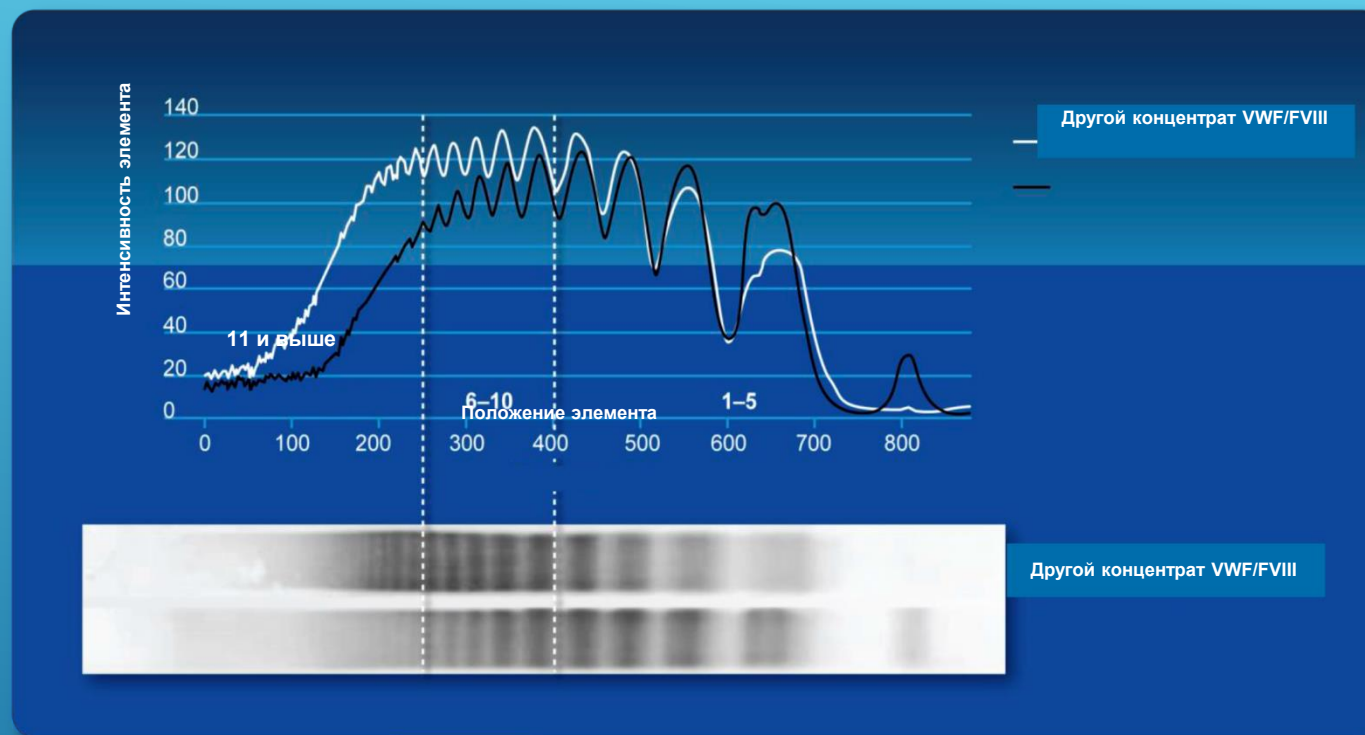
Гемофилия А (врожденный дефицит фактора VIII)

- Профилактика и лечение кровотечений у пациентов с гемофилией А.
- Этот препарат может применяться при лечении приобретенного дефицита фактора VIII и у пациентов с антителами к нему.

СРАВНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П И АЛЬТЕРНАТИВНОГО КОНЦЕНТРАТА VWF/FVIII

Денситометрия

Электрофорез в
агарозном геле в
присутствии натрия
додецилсульфата
(НДС)



В сравнении с другим концентратом VWF/FVIII препарат Гемате® П имеет более высокую долю высокомолекулярных мультимеров (> полосы 11).

КРАТКИЙ ОБЗОР

Препарат Гемате® П :

- содержит наибольшее количество высокомолекулярных мультимеров VWF;
- содержит VWF с наивысшей специфической активностью по следующим показателям:
 - VWF:RCo / VWF:Ag
 - VWF:CB / VWF:Ag
- имеет наибольшее (наиболее благоприятное) соотношение VWF:RCo / FVIII:C;
- обладает наивысшей физиологической активностью, что является обязательным требованием к препарату и обуславливает его очень высокую клиническую эффективность.

(по классификации Budde et al., 2006: высокоактивный концентрат VWF)

ПРОФИЛАКТИКА БВ

- ▶ Пациенты с БВ могут нуждаться в кратковременной или длительной профилактической терапии.
- ◀ Кратковременная профилактика обычно проводится для предупреждения избыточной кровопотери после хирургических операций или инвазивных процедур.
- ◀ Длительная профилактика может потребоваться для контроля кровотечений из слизистых оболочек и кровоизлияний в суставы, которые осложняют более тяжелые формы БВ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

