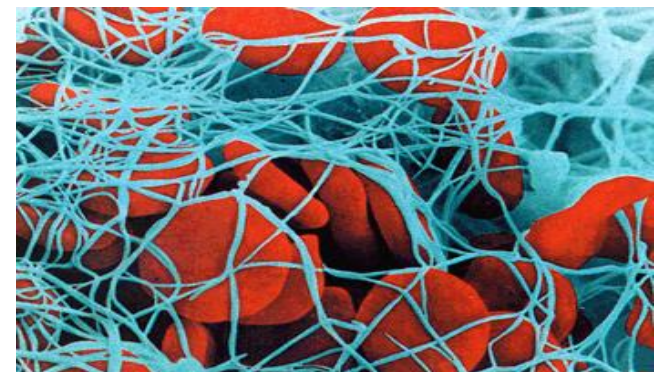


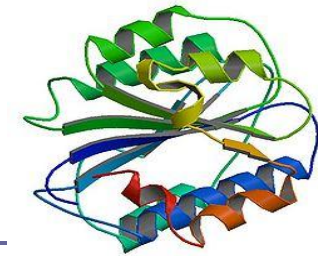


# Болезнь Виллебранда Беременность и роды представление клинических рекомендаций

А.Бражников  
МУ ССМП г.Екатеринбурга  
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## Болезнь Виллебранда

- ❑ Наиболее распространенный наследственный геморрагический диатез
- ❑ Аутосомно – доминантный, реже рецессивный путь наследования (мужчины + женщины)
- ❑ Клинические проявления сходны с гемофилией
- ❑ Двойной дефект гемостаза ФВ + ФVIII
- ❑ Периодичность течения – ремиссии + обострения

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

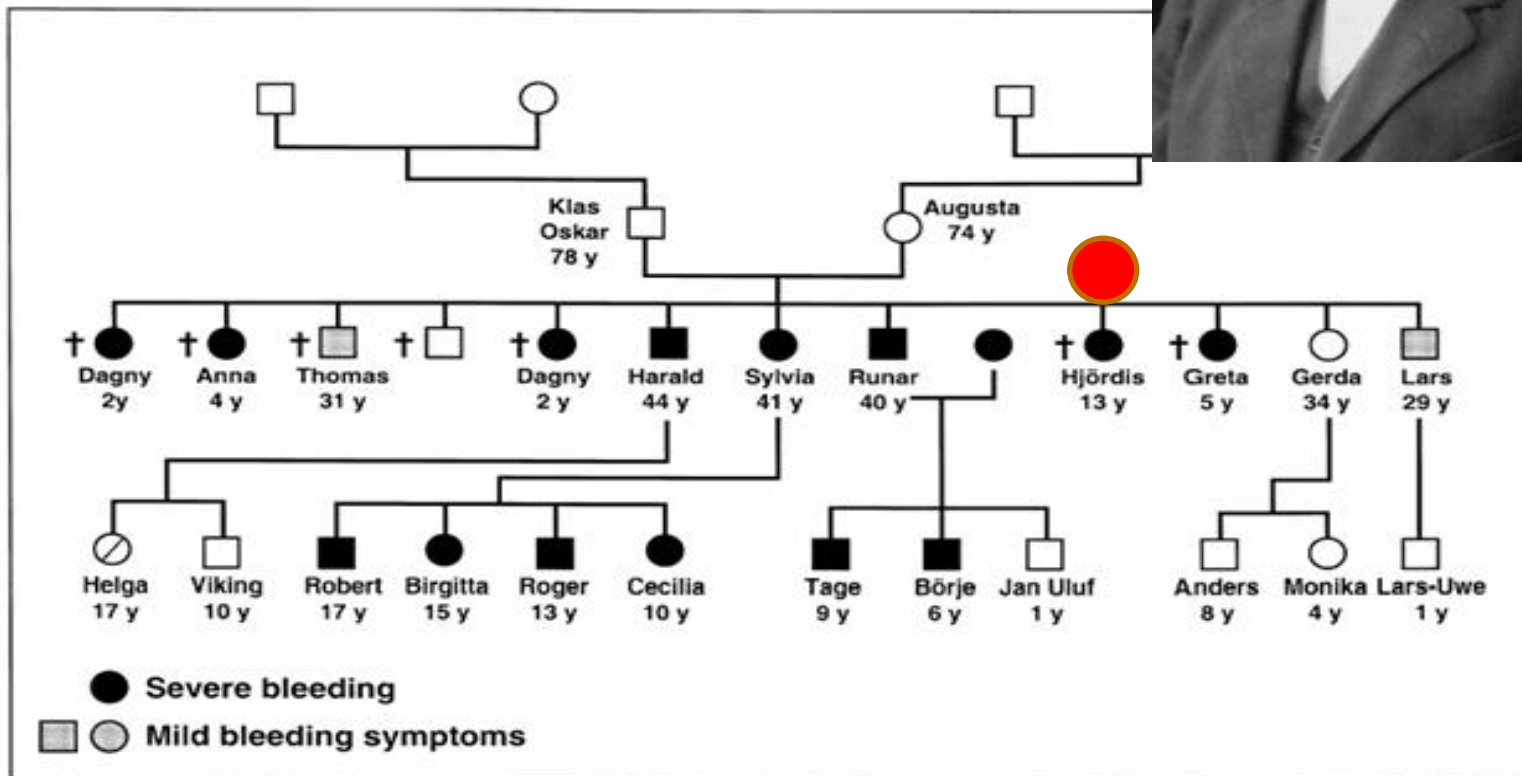
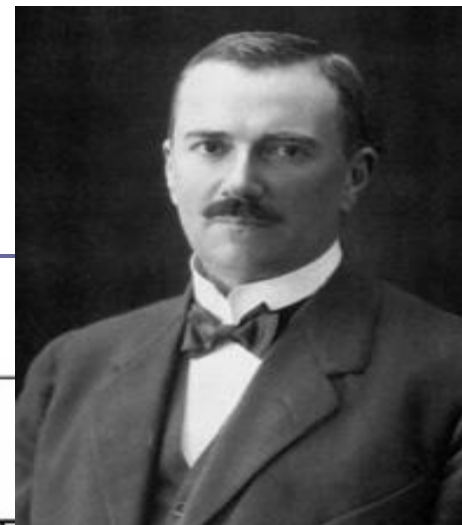
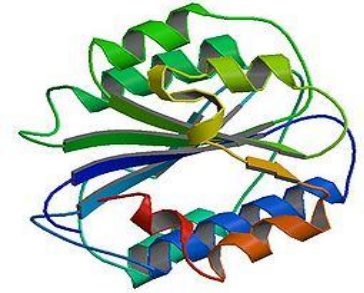


Fig. 1. Family S, Föglö.

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



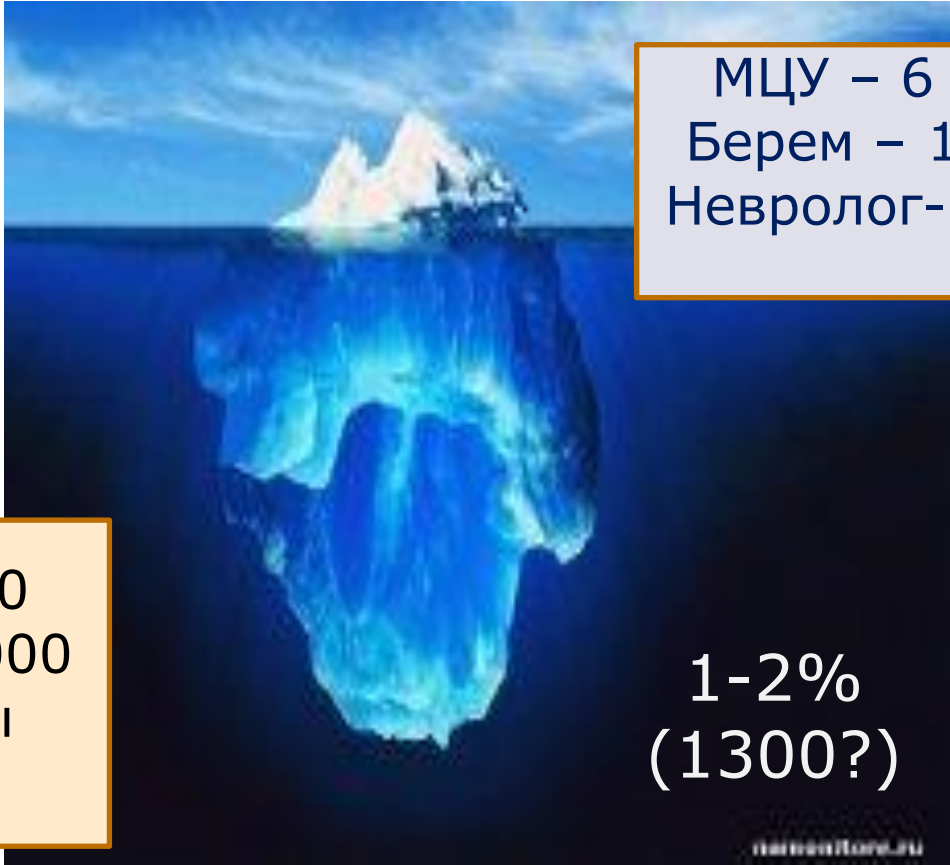
# Болезнь Виллебранда



ЕКТБ – 33  
 Область – 53  
 Бригада - 20

40% спонтанные  
 мутации

Легкие формы 1: 100  
 Тяжелые формы 1: 1000  
 Клинические формы  
 1:10 000



МЦУ – 6  
 Берем – 1  
 Невролог-3

1-2%  
 (1300?)

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
 20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург

фактор Виллебранда (M 250 kDa – 10-20 mln Da)

концентрация в плазме – 5-10 мг/л , ген расположен на коротком плече 12 хромосомы

( Federici. Semin Thromb Hemost 2006;32(6):555–565)

□ Синтез – эндотелий, мегакариоциты

□ Хранение

✓ эндотелий

( тельца Вайбеля-Паллада)

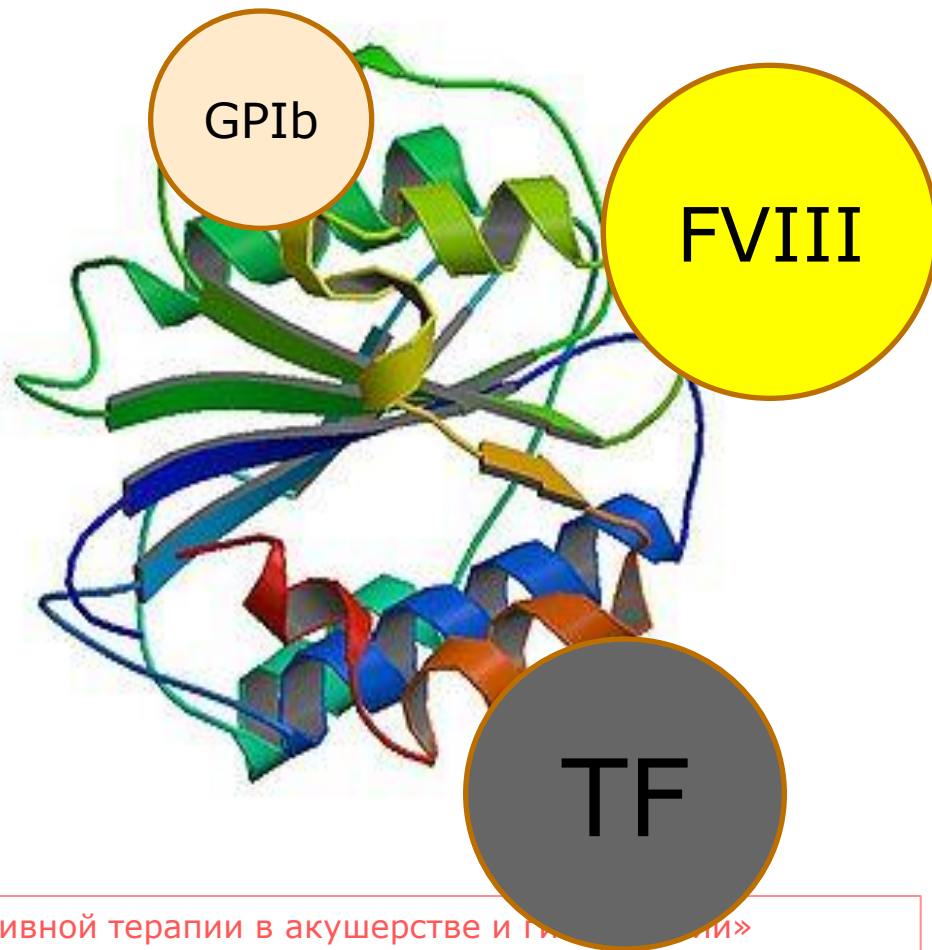
✓ α гранулы тромбоцитов

□ АДГЕЗИЯ (агрегация)

□ Транспорт для FVIII

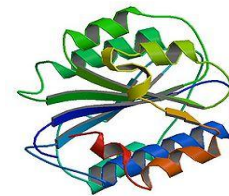
□ Защита FVIII от расщепления

□ Острая фаза СВ

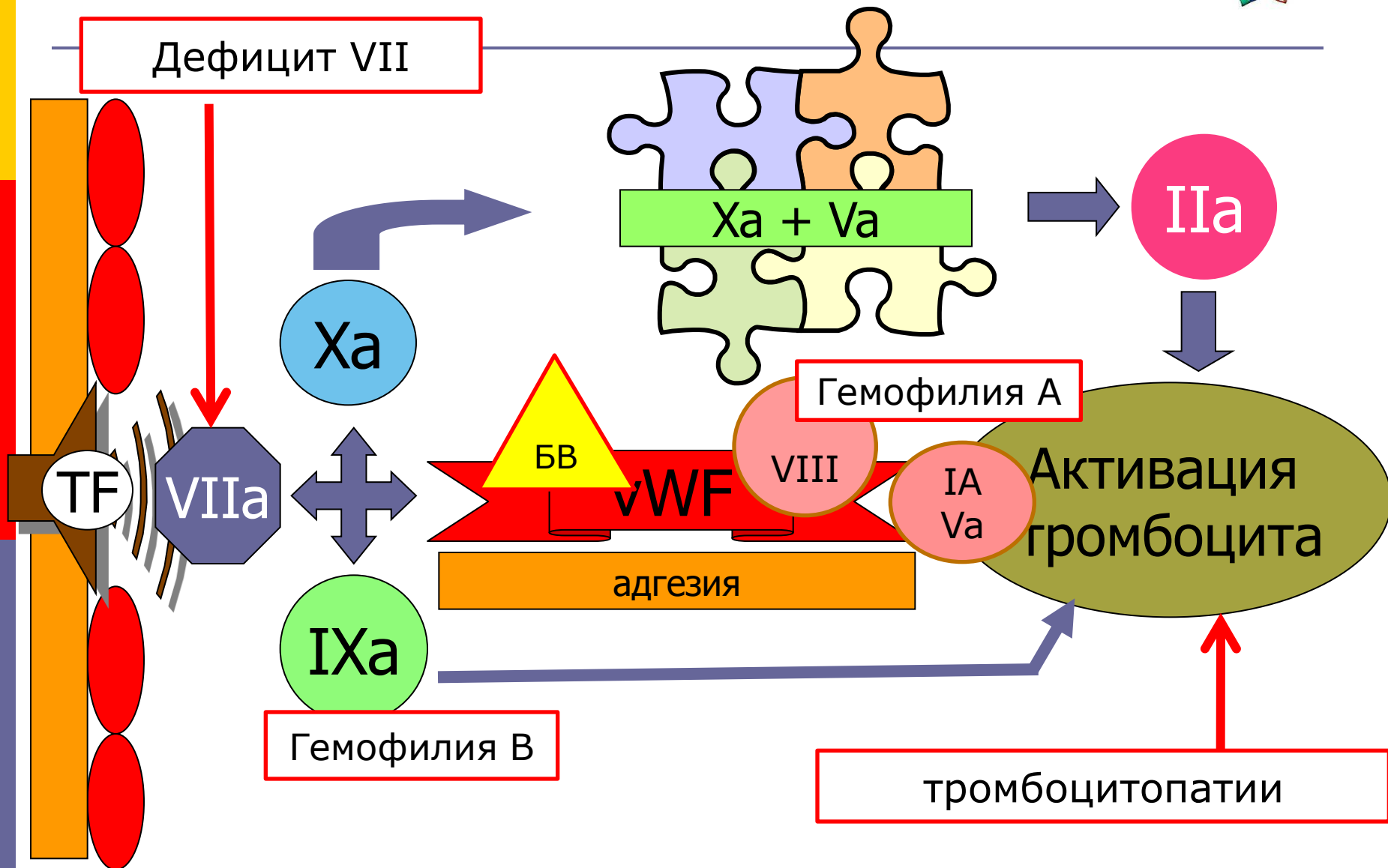


«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург

# Фаза инициации свертывания крови

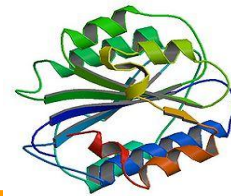


Дефицит VII





# классификация болезни Виллебранда



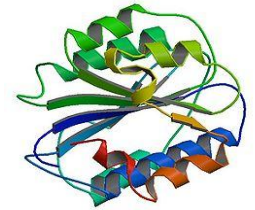
|               |  |
|---------------|--|
| <b>Тип 1</b>  | <b>частичный количественный дефицит VWF</b>  |
| <b>Тип 2A</b> | нарушение синтеза молекулы VWF и его повышенного разрушения (протеолиза). ↓ адгезия тромбоцитов, мало высокомолекулярных мультимеров |
| <b>Тип 2B</b> | VWF имеет избыточную способность к прочному присоединению к рецепторам (Ib) на мембране тромбоцитов                                  |
| <b>Тип 2M</b> | ФВ недостаточно активен в отношении рецепторов (Ib), снижена адгезия тромбоцитов   |
| <b>Тип 2N</b> | нормальный уровень ФВ но связь с фактором VIII свертывания крови нарушена.   |
| <b>Тип 3</b>  | полный количественный дефицит VWF + количественный дефицит FVIII   |





# Типы кровоточивости

(З.С.Баркаган)



## III смешанный синячково-гематомный –

сочетание петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением отдельных больших гематом, при отсутствии поражений суставов и костей ( отличие от гематомного типа) либо с единичными гемorragиями в суставы: синяки могут быть обширными и болезненными. Наблюдается при дефиците факторов ПТК и фактора XIII, **болезни Виллебранда**, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII или IX



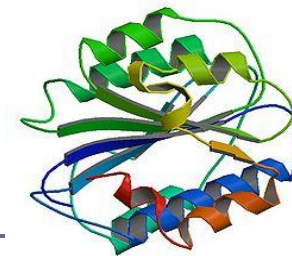
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург





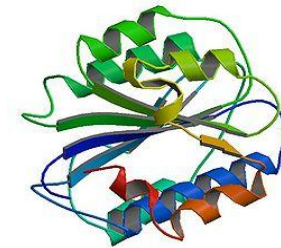
# Болезнь Виллебранда

## клинические проявления



- Подкожные геморрагии и кровотечения из слизистых оболочек (12-24%)
- Гемартрозы и гематомы мягких тканей менее характерны, характерны для тяжелых форм БВ
- Меноррагии (65-70%) более 10 дней
- кровотечения после родов (6 - 23%)
- ЖКТ кровотечения (4,2%)
- Носовые (45-60%), десневые кровотечения (51%)
- После лечения зубов (15%)
- После тонзиллэктомии
- Операционные кровотечения

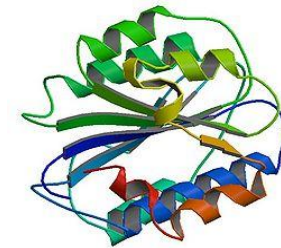
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## Болезнь Виллебранда – особенности течения во время беременности

- ❑ В процессе гестации уровень VWF повышается в 2-3 раза
- ❑ При уровне FVIII > 50% возможно без терапии
- ❑ Система гемостаза претерпевает гиперкоагуляционные сдвиги
- ❑ Роды являются стрессовым фактором, приводящим к выходу VWF из эндотелия
- ❑ После родов уровень VWF прогрессивно снижается в течение 6-10 часов, что может привести к поздним послеродовым кровотечениям. Наблюдение до 35 суток

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



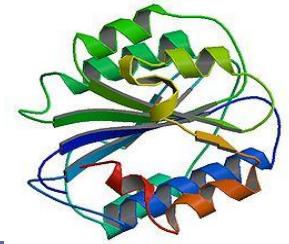
## Болезнь Виллебранда – особенности течения во время беременности

- ❑ Спонтанные маточные кровотечения во время беременности возможны (до 33%)
- ❑ Все травмирующие процедуры (вагалищное обследование, аборт, ушивание разрывов...) могут сопровождаться кровотечением
- ❑ Послеродовые кровотечения (ранние, поздние) до 5 недель после родов 20-29% (Silwer J. 1973; Conti M, at all. 1986; Kadir RA, at all. 1998; Ramsahoye BH, at all. 1995; Greer IA, at all. 1991)
- ❑ Профилактика до и после беременности (VWF + FVIII)

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда новорожденные

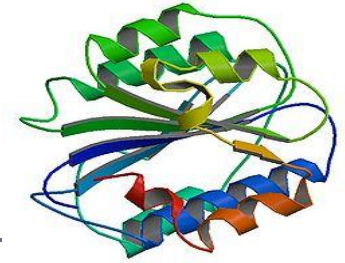


- ребенок может унаследовать БВ с развитием геморрагического синдрома
- недоразвитие системы гемостаза
- возможное проявление геморрагической болезни новорожденных ( $\downarrow$  ПТК)
- при тяжелой форме БВ – 3 можно исследовать пуповинную кровь
- уровень фактора повышается в течение нескольких месяцев – диагностика
- наследуют БВ дети обоих полов

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда – диагностика



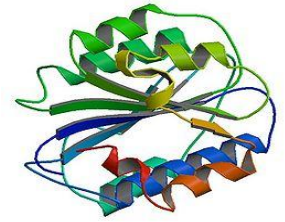
- ❑ Клинические проявления, семейный, индивидуальный **анамнез – основа диагностики**
- ❑ Время кровотечения удлинено
- ❑ Снижение концентрации VWF в плазме (VWF:Ag)
- ❑ Снижение биологической активности VWF (VWF:RCo)
- ❑ Исследование активности FVIII (FVIII:C)
- ❑ Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином (RIPA)



«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда – диагностика



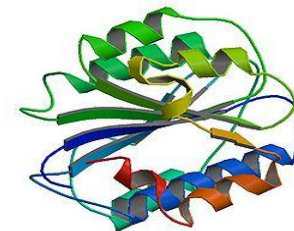
- Анамнез – геморрагические осложнения во время родов, послеродовом периоде
- Гиперменоррея
- Дисфункциональные маточные кровотечения
- Ювенильные маточные кровотечения
- Апоплексия яичников
- Частота спонтанных кровоизлияний и кровотечений более 3 за 6 месяцев
- Гормональная терапия

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

## Трудности диагностики



- ❑ Ретракция сгустка в норме, количество Тр в норме
- ❑ Гемостазиограмма в норме
- ❑ Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ, УИА, коллагена, адреналина в норме
- ❑ Синдром Виллебранда при лимфопатии, СКВ, коллагенозах, ДВС синдроме, амилоидозе, отравление пестицидами, острая фаза воспаления
- ❑ **Увеличение концентрации** в крови при стрессе, возраст, ЗГТ, контрацептивы, **беременность**, травмы (шок), операции, опухоли, курение, спорт, гемотрансфузии
- ❑ **Снижение** – гипотиреоз, **менструации**, сепсис, системное воспаление, **после родов**

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Б-нь Виллебранда – типирование форм



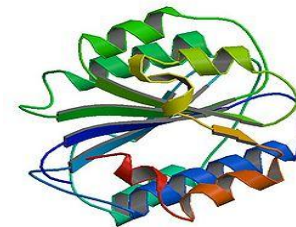
| Типы БВ   | VWF: Ag  | VWF: RCo | RCo/ Ag         | Агрег Tr+ристоцет | мульти мер       | Активн FVIII |
|-----------|----------|----------|-----------------|-------------------|------------------|--------------|
| <b>I</b>  | ↓        | ↓        | <b>&gt;0,6</b>  | ↓ / N             | <b>N</b>         | ↓            |
| <b>II</b> | ↓↓↓      | ↓↓↓↓     | -               | ↓↓↓↓              | <b>нет</b>       | ↓↓↓          |
| <b>2A</b> | ↓ / N    | ↓↓       | <b>&lt; 0,6</b> | - / ↓             | Малые формы      | ↓ / N        |
| <b>2B</b> | ↓ / N    | ↓ / N    | <b>&lt; 0,6</b> | ↑ при LOW ристо   | Нет больших форм | ↓ / N        |
| <b>2M</b> | ↓ / N    | ↓↓       | <b>&lt; 0,6</b> | ↓ / N             | <b>N</b>         | ↓ / N        |
| <b>2N</b> | <b>N</b> | <b>N</b> | <b>&gt;0,6</b>  | <b>N</b>          | <b>N</b>         | ↓↓↓          |

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
 20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург





# Болезнь Виллебранда. Тяжесть течения



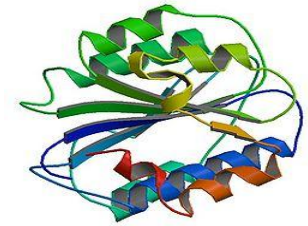
| Типы БВ       | Степень тяжести | VWF:Rco (N-1ME/ml) | FVIII:C (N-1ME/ml) |
|---------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| 1, 2A, 2M, 3  | Тяжелая         | < 0,10             | < 0,20             |
| 1, 2B, 2M, 2N | Средней Степени | 0,10 – 0,30        | 0,20 – 0,40        |
| 1             | легкая          | 0,30 – 0,50        | 0,4 – 0,6          |

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

## особенности ведения родов

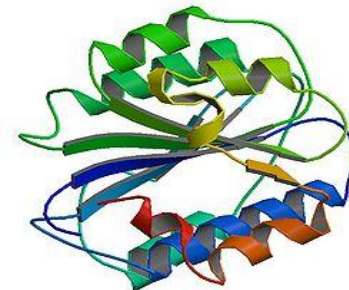


- Диагностика БВ проводится до беременности, желательно определить тип БВ
- Перед родами необходимо иметь запас препарата VWF, FVIII
- При кровотечении во время родов и в послеродовом периоде быстрое начало селективной гемостатической терапии
- При тяжелой форме БВ роды под прикрытием FVW
- Наблюдение за роженицей не менее недели – возможно снижение VWF с развитием кровотечения до 35 суток после родов

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## Болезнь Виллебранда, тип 2В

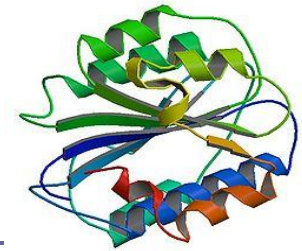


- Аутосомная доминантная наследственность
- Можно спутать с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой
- Тромбоцитопения резко прогрессирует при инфекции, **беременности** и хирургической операции
- У некоторых детей тромбоцитопения отмечается
- Только при инфекции и хирургических операциях
- Обычно требуется введение фактора VIII и тромбоцитов при **хирургической операции и родах**

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Особенности кровопотери в акушерстве



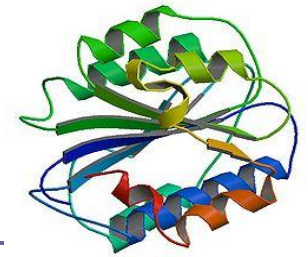
- Внезапность
- Быстрая потеря объема крови
- На фоне гиперкоагуляционных системе гемостаза
- Развитие коагулопатии (ДВС)
- Генетическая тромбофилия
- Сопутствующая патология
- Геморрагические диатезы (болезнь Виллебранда)



«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Принципы современной гемостатической терапии

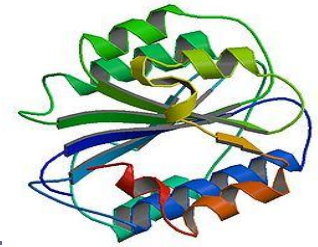


- Селективное замещение клинически значимого дефекта в системе гемостаза современными препаратами направленного действия
- Строгие показания для использования гемостатических препаратов
- Принцип необходимости и достаточности
- Клинико-лабораторные критерии
- Временной фактор (запас препаратов)

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Протокол лечения болезни Виллебранда



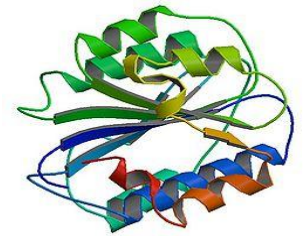
- ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСТР 52600.1 2008  
Протокол ведения больных
- БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА  
Дата введения — 2009—09—01

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

## лечение



- Концентраты VWF (Гемате П, вилате)
- Препараты, содержащие ФВ + FVIII (криопреципитат, иммунат, гемоктин)
- Десмопрессин (I тип БВ)
- Отмена препаратов, усиливающих дефект первичного гемостаза (дезагреганты)
- Тромбоконцентрат
- Местное лечение
- Ингибиторы фибринолиза (транексам)

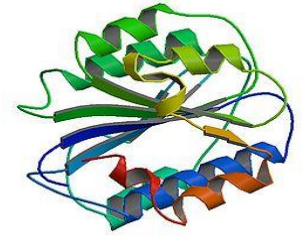


«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

## лечение



- Криопреципитат
- **F VIII** – 80-100 ЕД
- фибриногена 150-250 мг
- **фактора Виллебранда** 80 ЕД
- **F XIII** 50 ЕД
- 10 ЕД/ 1 кг или одна доза на 10 кг
- **Инфекционная безопасность!!!**

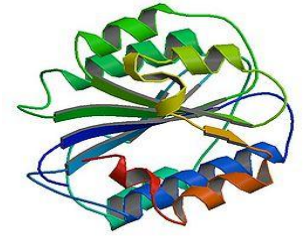
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург





# Болезнь Виллебранда

## Гемате П

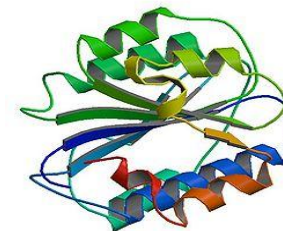


- Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения в комплекте с растворителем (вода для инъекций)
- Дозировки (FVIII + фактор Виллебранда):
- **250МЕ+600МЕ**, вода для инъекций 5 мл;
- **500МЕ+1200МЕ**, вода для инъекций 10 мл;
- **1000МЕ+2400МЕ**, вода для инъекций 15 мл.
- **Соотношение FVIII/VWF – 1/2,4**

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



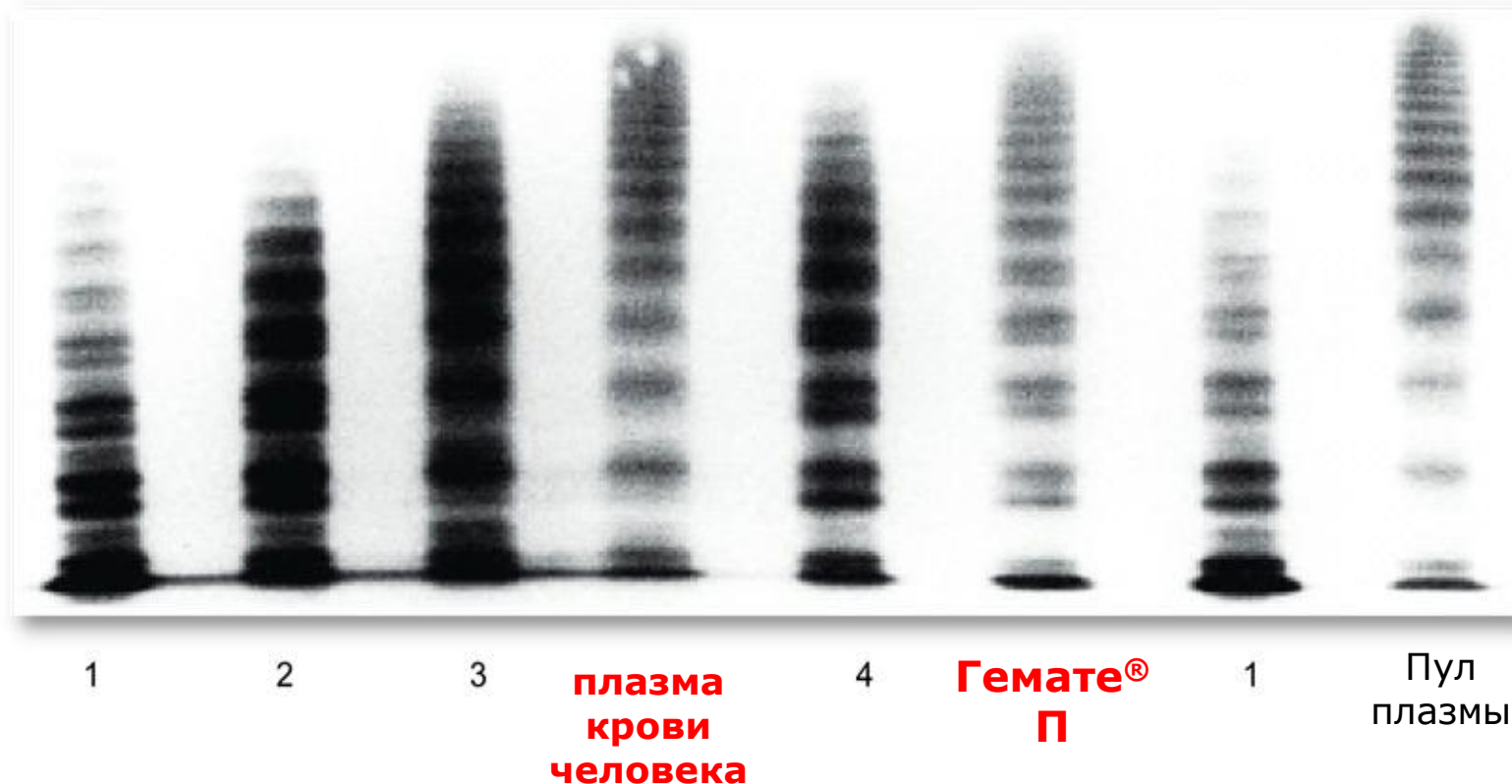
# Гемате<sup>®</sup> П: показания к применению



- Лечение и профилактика кровотечений и кровопотери во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном неэффективна или противопоказана
- 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 VIII

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург

# Анализ мультимеров VWF в различных концентратах комплекса VWF/FVIII:

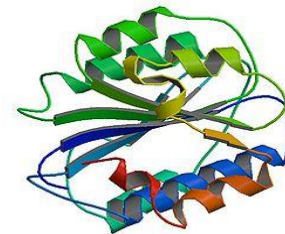


1. Hach-Wunderle et al. Med Welt 1987;38:1654-1657; 2. Scharer. In: Haemophilia and von Willebrand's disease in the 1990s. 1991;463-469; 3. Berntorp & Nilsson. Eur J Haematol 1988;40:205-214; 4. Aledort. Biomed Prog 1991;4:43-46; 5. Lethagen et al. Ann Hematol 1992;65:253-259; 6. Mannucci et al. Blood 1992;79:3130-3137; 7. Rodeghiero et al. Vox Sang 1992;62:193-199; 8. Yoshioka et al. Arzneimittel Forsch/Drug Res 1987;37:753-756



# Болезнь Виллебранда

## варианты лечения



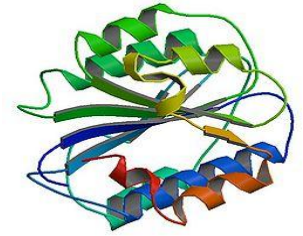
| Тип БВ    | лечение             | Варианты            |
|-----------|---------------------|---------------------|
| 1         | десмопрессин        | Концентрат VWF+VIII |
| 1 тяжелый | Концентрат VWF+VIII | Тромбоконцентрат    |
| 2A        | Концентрат VWF+VIII | Десмопрессин        |
| 2B        | Концентрат VWF+VIII |                     |
| 2M        | Концентрат VWF+VIII | Десмопрессин ?      |
| 2N        | Концентрат VWF+VIII | Десмопрессин ?      |
| 3         | Концентрат VWF+VIII | тромбоконцентрат    |

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



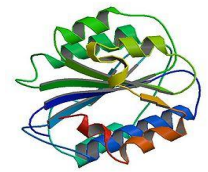
# Болезнь Виллебранда

## ведение родов



- I тип – (легкое течение) роды естественным путем, избегать травматизации родовых путей и ребенка
- I тип – (тяжелое течение,  $VWF < 30$  ME/dl) роды естественным путем под прикрытием **Гемате П** (до 7-35 суток)
- II-III тип – кесарево сечение, мониторинг лабораторный контроль, **Гемате П** (7-35 суток), транексам, тромбоконтрат, гемостатическая терапия

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## Гемате II

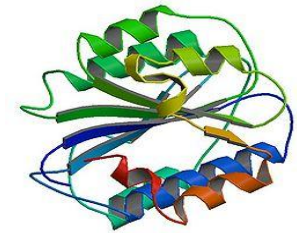


- Обычно, 1 МЕ повышает уровень VWF:RCo в плазме крови на 0,02 МЕ/мл (2%)<sup>1</sup>
- Целевые значения составляют: VWF:RCo >0,6 МЕ/мл (60%) и FVIII:C >0,4 МЕ/мл (40%)<sup>1</sup>
- Дозировку рассчитывают с учетом массы тела пациента и базовых значений VWF:RCo<sup>1,2</sup>
  - Обычно для достижения гемостаза рекомендуют вводить **40-80 МЕ/кг** VWF:RCo и 20-40 МЕ FVIII:C/кг веса тела
  - Может потребоваться начальная доза 80 МЕ/кг VWF (особенно при БВ тип 3)
  - Профилактика: **30-50 МЕ/кг** 2-3 раза в неделю, основываясь на клинической ситуации и повышении (vWF:RCo).





# Гемате П



- Необходимая доза должна вводиться повторно каждые 12-24 ч<sup>1</sup>
- Доза и продолжительность лечения зависят от:<sup>1</sup>
  - Клинического состояния пациента
  - Типа и тяжести кровотечения
  - Уровня VWF:RCo и FVIII:C
- Рекомендации по дозированию детям аналогичны таковым для взрослых пациентов<sup>1</sup>

1. CSL Behring Marburg GmbH. CCDS (EDS/Core/English) Haemate® P 250/500/1000, October 2008;
2. Lillicrap et al. Thromb Haemost 2002;87:224–230

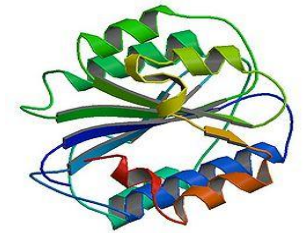
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

лечение – легкая степень (VWF >30 ME/dl)

---



- Desmopressin 0,3 мг/кг веса в 50 ml 0,9% NaCl/30 мин., повтор через 12-24 часа
- Возможно интраназальное применение
- при отсутствии эффекта, замещение концентратом VWF/FVIII: вначале 40-60 ME/кг, затем 40-50 ME/кг веса тела

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



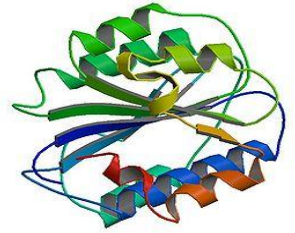


# Болезнь Виллебранда

## лечение – средняя степень

(VWF <30 ME/dl)

---



- Концентрат VWF/FVIII
- 40-50 ME/кг каждые 8-12 часов в течение 3 дней, до уровня фВ >50 ME/dl
- Гемостатические препараты
- Лабораторный контроль

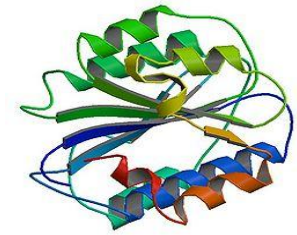
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



# Болезнь Виллебранда

лечение – тяжелое течение (VWF <30 ME/dl)

---



- замещение концентрат VWF/FVIII :  
вначале 40-60 ME/кг веса,  
затем 40-60 ME/кг веса каждые 8-12 часов в течение 3 дней до уровня VWF > 50 ME/dl



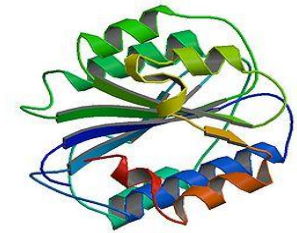
- Гемостатические препараты



«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## ВЫВОДЫ



❑ БВ - геморрагический диатез, наиболее распространенный в популяции



❑ Клиника БВ проявляется в эпизодах кровоточивости (нестабильная картина)



❑ Трудности диагностики БВ



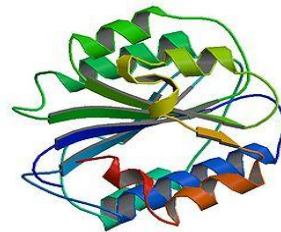
❑ Пациенты долго не попадают к специалистам и не получают эффективного лечения



❑ Созданы все условия для формирования регистра пациентов с БВ, выявления клинически значимых случаев



«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург



## ВЫВОДЫ

---

БВ – междисциплинарная проблема,  
решение которой зависит от усилий  
клиницистов, лаборантов,  
генетиков, служб интенсивной  
терапии

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»  
20-21 сентября 2013 года, г. Екатеринбург

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

