

**С.В. Игнатьев, Т.А. Чернова, Е.П. Ивашкина, С.И. Ворожцова,
Л.Н. Тарасова**

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА С ПОВЫШЕННЫМ
СОДЕРЖАНИЕМ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА У ПАЦИЕНТОВ С
БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА В КЛИНИКЕ ФГБУН «КИРОВСКИЙ
НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ
И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Болезнь Виллебранда - наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся количественными или качественными нарушениями синтеза фактора Виллебранда (vWF). В отличие от гемофилии, это заболевание проявляется в одинаковой степени как у лиц мужского, так и женского пола, поскольку ген, кодирующий синтез белка vWF, находится в коротком плече 12 хромосомы и наследуется по аутосомно-доминантному или, в редких случаях, по аутосомно-рецессивному типу [1].

В гемостатических реакциях vWF опосредует процесс адгезии тромбоцитов и образование тромба в области повреждения сосуда через специфические рецепторы: гликопротеины (GP) Ib и IIb/IIIa; кроме того, он образует комплекс с фактором свертывания крови VIII (FVIII) и является его белком-носителем, предохраняя от протеолитического разрушения [2,3,4]. Поэтому болезнь Виллебранда характеризуется нарушениями как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза. В настоящее время принято выделять 3 типа заболевания (табл.).

Выраженность геморрагических проявлений зависит от типа заболевания и увеличивается пропорционально степени снижения ристомицин кофакторной активности vWF (vWF:RCo) и уровня FVIII. Кроме того, у одного и того же пациента тяжесть кровотечений может значительно варьировать от незначительных до угрожающих жизни [5]. Наиболее часто наблюдаются носовые кровотечения, меноррагии, экхимозы, посттравматические и постоперационные кровотечения и кровоизлияния, а при 3 типе заболевания могут встречаться гемартрозы различных суставов [6]. Важно отметить, что кровотечения при болезни Виллебранда могут носить отсроченный характер.

Таблица – Типы болезни Виллебранда и их характеристика

Типы	Характеристика
Тип 1	Частичный количественный дефицит vWF
Тип 2	Качественные дефекты vWF

Тип 2А	Качественные дефекты vWF со снижением vWF-зависимой адгезии тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF
Тип 2В	Качественные дефекты vWF с повышением сродства к GPIb тромбоцитов
Тип 2М	Качественные дефекты vWF со снижением vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF
Тип 2N	Варианты со значительным снижением способности связываться с FVIII
Тип 3	Практически полное отсутствие vWF

С целью предупреждения и купирования геморрагического синдрома при болезни Виллебранда на современном этапе используются вещества, высвобождающие из депо vWF – десмопрессин, и высокоочищенные его концентраты. В зависимости от типа заболевания можно выбрать разные терапевтические подходы, например, десмопрессин будет эффективен у пациентов с 1 типом, во всех остальных случаях стартовым препаратом должен быть концентрат FVIII с vWF [5]. Следует отметить, что применение десмопрессина эффективно лишь первые 3 дня, так как в последующем происходит истощение концентраций опосредованного белка в депо, что обосновывает назначение заместительной терапии дефицитными факторами. С целью усиления гемостатического эффекта также могут быть рекомендованы антифибринолитические и гормональные препараты.

На данный момент в Российской Федерации зарегистрированы следующие концентраты FVIII с vWF: гемоктин, иммуннат, коэйт ДВИ, вилате, гемате[®] П. Последний из перечисленных препаратов вызывает наибольший интерес, так как его отличает выгодное соотношение концентраций FVIII/vWF – 1/2,5; у остальных лекарственных средств оно гораздо ниже – 0,4-, 0,6-, 0,8-, 1/1 соответственно. В Европе опыт применения гемате[®] П достаточно большой, с 1982 года. В Российской Федерации его используют с 2011 года, поэтому в отечественной литературе упоминания о нем немногочисленны.

В клинике Кировского НИИГиПК гемате[®] П применяется с 2013 года. Под нашим наблюдением находились 3 пациентки с болезнью Виллебранда, из них у 2 был 1 тип заболевания, у 1 - 3 тип. Поводом для госпитализации и назначения заместительной терапии являлся острый некупированный геморрагический синдром. Это были носовые кровотечения и в одном случае - продолжительные и обильные меноррагии. У пациентки с менструальными кровотечениями выявлена анемия легкой степени тяжести (HCT – 32.3%, HGB – 100г/л, RBC – 4,65x10¹²/л), у остальных больных показатели общего анализа крови были в норме.

С целью обеспечения гемостаза всем больным согласно инструкции по применению вводилась рекомендуемая доза препарата из расчета 40-80 МЕ/кг vWF и 20-40 МЕ/кг FVIII. У всех пациенток был достигнут стойкий клинический эффект. Повторных носовых кровотечений на фоне приема препарата не отмечалось, менструальные геморрагические выделения сократились и не превышали физиологических объемов до прекращения мenses. Кроме контроля клинических данных, производилась оценка динамики лабораторных показателей: первичного и вторичного звеньев гемостаза, а также биохимических параметров сыворотки крови. Агрегационную способность тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном и ристомицином, а также vWF:RCo изучали с помощью анализатора агрегации «АЛАТ-2». Показатели вторичного звена гемостаза включали определение FVIII:C, АПТВ, протромбинового индекса, количества фибриногена, протеина С, антитромбина III, растворимых фибрин мономерных комплексов, фибринолитической активности. Исследования выполняли с помощью анализатора свертывания крови «АСКА-2-01-Астра». При анализе гемостазиологических показателей использовали реагенты фирм «Ренам» (г.Москва) и «Технология-Стандарт» (г.Барнаул). Антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag) определяли методом ИФА [7] с набором «TECHNOZYM®vWF:AgELISA» фирмы «Technoclone» (Австрия). Биохимические показатели крови оценивали по концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина, креатинина, мочевины, общего белка и его фракций. Гемостазиологические и биохимические показатели крови исследовали до и через 1 час после введения гемате® П.

На рисунке 1 отражена динамика показателей FVIII:C, vWF:Rco, антигена vWF (vWF:Ag) и функциональной активности тромбоцитов.

При анализе полученных данных установлено увеличение активности FVIII:C в 1,4 - 5 раз, vWF:RCo в 2 – 2,5 раза, концентрации vWF:Ag в 2,4 - 10 раз. Выявлены разнонаправленные изменения в агрегационных свойствах тромбоцитов; в первом случае установлено снижение степени их агрегации, индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном; во втором – повышение, хотя в том и другом случаях у пациенток был I тип заболевания; у третьей больной агрегатограммы до и после введения препарата не изменялись и были в пределах физиологической нормы. Показатели вторичного звена гемостаза были без выраженной динамики и не выходили за пределы нормальных величин.

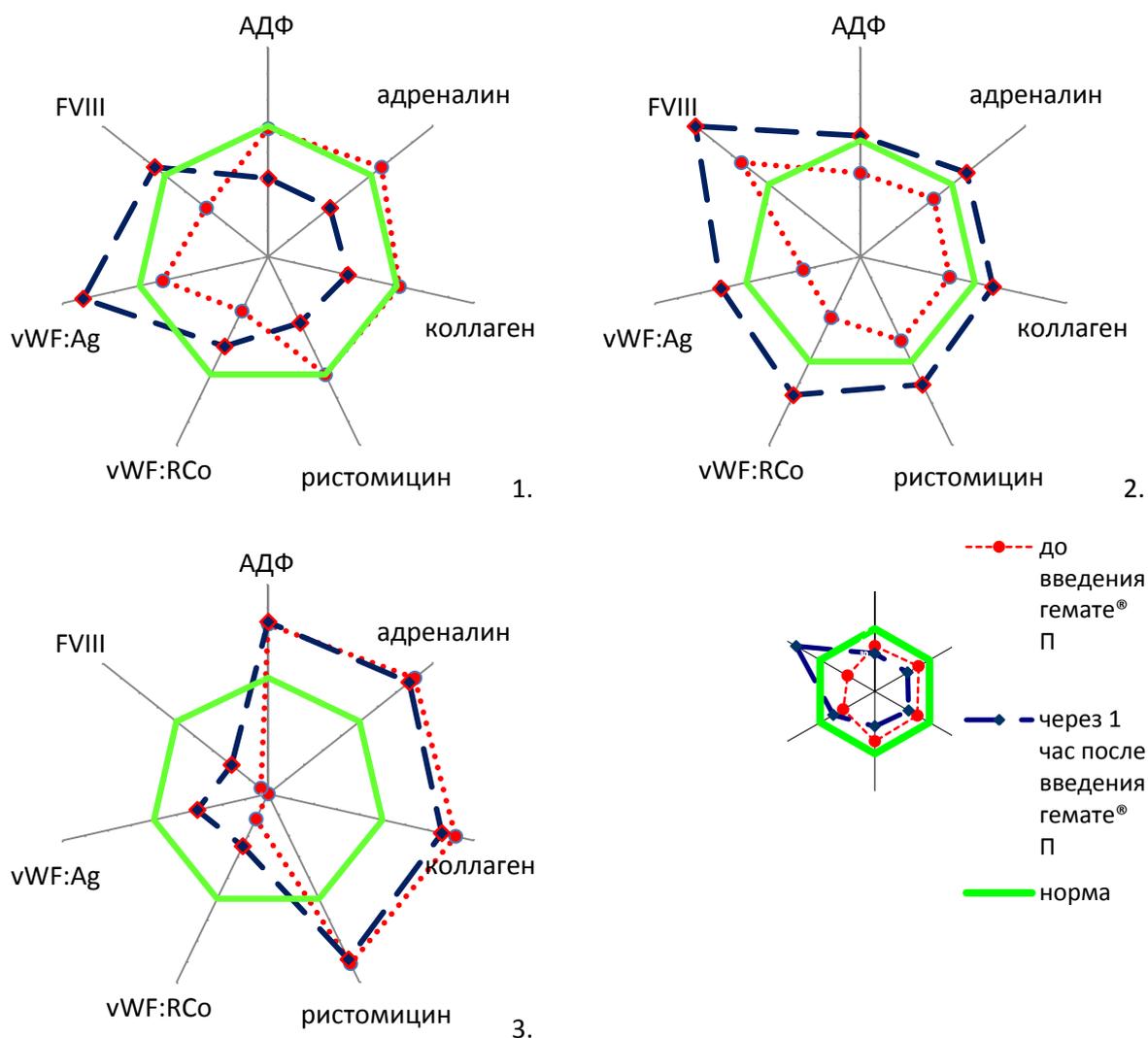


Рисунок 1. Динамика показателей FVIII:C, vWF:Rco, антигена vWF (vWF:Ag) и функциональной активности тромбоцитов у пациенток с болезнью Виллебранда (1,2 – I тип, 3 – III тип заболевания) до и после введения гемате® П.

У всех женщин с болезнью Виллебранда биохимические показатели крови, в том числе и белковые фракции (альбумины, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, γ -глобулины), как до, так и после вливания концентрата FVIII/vWF были в пределах физиологической нормы и не имели выраженной динамики.

Таким образом:

- получен положительный опыт использования гемате® П у больных болезнью Виллебранда;
- у всех пациенток, получающих данный препарат, достигнут стойкий клинический эффект, подтвержденный лабораторными исследованиями;
- динамическая стабильность биохимических показателей крови до и после введения гемате® П свидетельствует об отсутствии побочных эффектов со стороны печени и почек и хорошей переносимости препарата;

- полученные разнонаправленные сдвиги показателей тромбоцитарного звена гемостаза, которые были отмечены после вливания гемате[®] П, обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. Протокол ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 - 2008). Гемофилия (ГОСТ Р 52600. 3 - 2008) [Текст] / – М.: НЬЮДИАМЕД, 2009.
2. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные [Текст] / А.С. Шитикова – под редакцией Л.П. Папаян, О.Г. Головиной – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
3. Мамаев А.Н. Коагулопатии [Текст]: руководство для врачей / А.Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005.
5. Лихачева Е.А. Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда [Текст]: пособие для врачей / Е.А. Лихачева, Т.Ю. Полянская, В.Ю. Зоренко – М.: ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 2013.
6. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза [Текст]: монография / П.А. Воробьев. – Изд. второе, переработанное, дополненное – М.: Ньюдиамед, 2011.
7. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н. Оценка результатов определения антигена фактора Виллебранда методом иммуноферментного анализа // Клинич. лаб. диагностика.- 2010.- № 1.- С.39-43.