



Ходулева С.А.¹✉, Ромашевская И.П.², Демиденко А.Н.², Мицура Е.Ф.²,
Малишевская И.А.², Жук О.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь

Болезнь фон Виллебранда в рамках наследственных коагулопатий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Ходулева С.А., Ромашевская И.П.;
сбор и обработка материала – Демиденко А.Н., Мицура Е.Ф., Малишевская И.А., Жук О.В.

Подана: 15.07.2022

Принята: 18.08.2022

Контакты: khoduleva@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Дать оценку болезни фон Виллебранда (БВ) в рамках наследственных коагулопатий с определением инициальных клинико-лабораторных характеристик.

Материалы и методы. Всего обследовано 43 пациента с различными вариантами наследственной коагулопатии в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Из них с БВ – 16 детей. Проводился учет инициальных клинических проявлений и анализ показателей скрининговых и уточняющих тестов системы гемостаза. Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и MedCalc 10.2.0.0. Полученные данные были представлены в виде Me (Q25–Q75).

Результаты и заключение. Среди диагностированных случаев наследственных коагулопатий у детей БВ составила 37,2%. Средний возраст пациентов – 8,4 года. Несколько чаще БВ наблюдалась у девочек – 56,25% (n=9). Наиболее распространенным типом БВ (56%) явился I тип заболевания. III тип БВ диагностирован только в 1 случае. В 25% случаев в семейном анамнезе наблюдались различные нарушения системы гемостаза, в том числе БВ в 12,5%. При анализе данных об инициальной клинической картине установлено, что геморрагический синдром чаще всего выражался в виде упорных рецидивирующих носовых кровотечений – 37,5%. Удлинение АЧТВ отмечено у 50% пациентов. Наиболее типичными изменениями со стороны показателей гемостазиограммы при всех типах заболевания явились: снижение активности VIII фактора свертывания (FVIII) и фактора фон Виллебранда (vWF). Медианы данных показателей были ниже нормальных значений и составили соответственно для FVIII 23,8 (26; 64)% и для vWF 18,2 (12,0; 33,5)%. Отмечено также снижение уровня антигена vWF (Ag vWF) и ристоцетинкофакторной активности vWF (vWF:Rco). Значения vWF:Rco колебались от 0,5 до 36,6% при медиане 17,9 (2,9; 31,8)%. Минимальный показатель Ag vWF составил 0,05%, максимальный – 81,7% при медиане 21,0 (17,0; 36,8)%. Тот факт, что у всех детей из группы наблюдения



выявлено снижение коагуляционной и ристоцетинкофакторной активности, vWF позволяет отнести эти тесты к наиболее значимым в диагностике БВ.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, болезнь фон Виллебранда, фактор фон Виллебранда, дети

Khoduleva S.¹✉, Romashevskaya I.², Demidenko A.², Malishevskaya I.², Mitsura E.², Zhuk O.², Repchenko E.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Von Willebrand Disease as Part of Hereditary Coagulopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Khoduleva S., Romashevskaya I.; collection and processing of material – Demidenko A., Mitsura E., Malishevskaya I., Zhuk O.; statistical processing – Demidenko A.; writing – Khoduleva S.; editing – Khoduleva S., Romashevskaya I.

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 18.08.2022

Contacts: khoduleva@yandex.ru

Abstract

Purpose. To assess von Willebrand disease (VW) as part of hereditary coagulopathy with the determination of initial clinical and laboratory characteristics.

Materials and methods. A total of 43 patients with various types of hereditary coagulopathy aged from 4 months to 18 years were examined. 16 children out of them were diagnosed with VW. The initial clinical manifestations were noted and taken into account and the indicators of screening and clarifying tests of the hemostasis system were analyzed. Statistical processing was performed using the Microsoft Excel and MedCalc 10.2.0.0 software package. The data obtained were presented as Me (Q25–Q75).

Results and conclusion. Among the diagnosed cases of hereditary coagulopathy in children, VW was 37.2%. The average age of patients was 8.4 years. Slightly more often VW was observed in girls – in 56.25% (n=9). The most common type of VW (56%) was type I disease. Type III VW was diagnosed in only one case. In 25% of cases, various disorders of the hemostasis system were observed in a family history, including VW in 12.5%. When analyzing the data on the initial clinical picture, it was found that the hemorrhagic syndrome was most often expressed in the form of persistent recurrent nosebleeds – 37.5%. Prolonged APTT was noted in 50% of patients. The most typical changes in hemostasiogram parameters in all types of the disease were the following: a decrease in the activity of coagulation factor VIII (FVIII) and von Willebrand factor (vWF). The medians of these indicators were below normal values and amounted to 23.8 (26; 64)% and 18.2 (12.0; 33.5)%, respectively, for FVIII and vWF. A decrease in the level of vWF antigen (Ag vWF) and ristocetin-cofactor activity of vWF (vWF:Rco) was also noted. The vWF:Rco values ranged from 0.5 to 36.6% with a median of 17.9 (2.9; 31.8)%. The minimum Ag vWF was 0.05%, the maximum was 81.7%, with a median of 21.0 (17.0; 36.8)%. The fact

that all children from the observation group showed a decrease in the coagulation and ristocetin-cofactor activity of vWF makes it possible to classify these tests as the most significant in the diagnosis of VW.

Keywords: hereditary coagulopathy, von Willebrand disease, von Willebrand factor, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственные коагулопатии представляют собой заболевания, обусловленные качественным или количественным дефектом плазменных факторов свертывания крови. Наиболее распространенной формой генетически детерминированного нарушения свертывания крови является болезнь фон Виллебранда (БВ). В основе заболевания лежит изменение концентрации, структуры или функции фактора фон Виллебранда (vWF) – мультимерного гликопротеина, участвующего в сосудистотромбоцитарном звене гемостаза и транспорте FVIII. Тип наследования аутосомный, не связанный с полом, поэтому болеют как мальчики, так и девочки [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность БВ составляет 1%, однако у большинства пациентов в обычных условиях симптомы отсутствуют. Лишь у 1 человека из 10 000 в общей популяции имеются клинические проявления заболевания, требующие проведения лечения. Выявляемость заболевания зависит от применяемых методов скрининга пациентов. По данным Республиканского регистра, в Республике Беларусь в конце 2018 г. числилось 195 пациентов с БВ, что составило 1,9 на 100 000 в общей популяции. Данный показатель объясняется как сложностью диагностики, так и преобладанием легких форм заболевания. Для сравнения данный показатель в других странах составляет: в Великобритании – 16,05; Венгрии – 14,5; Словакии – 11,2; Чехии – 7,7; России – 1,0; Украине – 1,03 [3–5].

В зависимости от характера нарушений активности vWF выделяют 3 основных типа заболевания: I тип – частичный количественный дефицит vWF, наиболее распространенный тип, встречается у 70% больных. При этом активность FVIII может быть сниженной или нормальной пропорционально степени снижения активности vWF. II тип характеризуется качественным дефектом vWF (25% больных). III тип – практически полное отсутствие vWF, низкая активность FVIII. Это наиболее тяжелый и редкий тип (5% больных) БВ [5, 6]. В настоящее время описаны еще несколько форм БВ: форма Виченца, при которой в крови постоянно находятся сверхтяжелые мультимеры vWF и снижены их общее количество и активность (сейчас эту форму относят к I типу); изолированное нарушение коллагенсвязывающей функции vWF [7, 8].

Основным проявлением БВ является геморрагический синдром микроциркуляторного либо смешанного типа спонтанного или посттравматического характера. К сожалению, единого диагностического теста БВ не существует из-за высокой вариабельности заболевания, поэтому обычно требуется группа тестов, включающих определение уровня vWF и его коагуляционной и агрегационной активности в сочетании с определением активности фактора свертывания VIII (VIII:C) [9, 10]. Таким образом, алгоритм диагностики БВ сложен, но правильная оценка клинических данных и показателей гемостаза позволят заподозрить заболевание и своевременно



направить пациента для углубленного исследования в специализированных медицинских учреждениях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку болезни фон Виллебранда в рамках наследственных коагулопатий с определением инициальных клинико-лабораторных характеристик.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Всего обследовано 16 пациентов с установленным диагнозом БВ в возрасте от 4 месяцев до 18 лет с различными типами БВ. Диагноз верифицирован на основании клинических данных, результатов лабораторных исследований системы гемостаза и генеалогических сведений. Проводился учет инициальных клинических проявлений и анализ показателей скрининговых и уточняющих тестов системы гемостаза: уровня тромбоцитов (Тр), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коагуляционной активности FVIII (FVIII:C), количественного содержания vWF (vWF-антиген, vWF-Ag), коагуляционной активности vWF (vWF:C), ристоцетинкофакторной активности vWF (vWF:RCo) и ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов (RIPA).

В исследовании использовалась классификация болезни Виллебранда, предложенная Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу (2004). Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и MedCalc 10.2.0.0. Полученные данные были представлены в виде Me (Q25–Q75).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период с 2006 по 2021 г. диагностировано 43 случая наследственных коагулопатий у детей в возрасте до 18 лет. Превалировали гемофилии – 48,8% (n=21) и болезнь фон Виллебранда – 37,2% (n=16). Гипопротромбинемия (дефицит FVII) диагностирована у 4 пациентов, что составило 9,3% от всех случаев выявленных коагулопатий. Дефицит FXII (болезнь Хагемана) установлен в 4,6% наблюдений.

Болезнь Виллебранда диагностировалась в возрастном диапазоне от 4 месяцев до 17 лет. Средний возраст детей с БВ на момент постановки диагноза составил 8,4 года. Несколько чаще БВ диагностировалась у девочек при соотношении 1,2:1. В 25% случаев в семейном анамнезе выявлены нарушения системы гемостаза: 2 случая БВ у родственников первой линии; 1 тромбоцитопатия неуточненная; 1 геморрагический синдром в виде рецидивирующих десневых и носовых кровотечений неясного генеза, что не позволяет однозначно исключить наличие БВ и требует дополнительного тестирования.

В диагностике БВ придается большое значение оценке клинической картины заболевания. При анализе данных об инициальной клинической картине БВ у наблюдаемых пациентов (n=16) установлено, что ведущим являлся геморрагический синдром по смешанному типу с преобладанием признаков микроциркуляторного типа кровоточивости. Чаще всего наблюдались упорные рецидивирующие носовые

кровотечения – 37,5% (n=6). Показаний к гемотрансфузии при этом не наблюдалось ни в одном случае. Спонтанное появление гематом выявлено у 31,25% (n=5) пациентов, кровотечения после экстракции зубов – у 25% (n=4), кровотечения из десен – у 25% (n=4). Геморрагическая сыпь на коже туловища и верхних конечностей пятнисто-петехиального характера наблюдалась у 3 пациентов (18,75%). У 12,5% детей (n=2) были жалобы на длительные (более 15 мин) кровотечения из поверхностных ран. Меноррагии, приведшие к постгеморрагической железодефицитной анемии, имели 44,4% девочек из группы наблюдения (n=4). Гемартрозы были наиболее редким проявлением БВ и выявлены только у 1 пациента с III типом заболевания.

Среди всех исследованных пациентов был проведен анализ структуры по типу заболевания. Исходя из результатов данного анализа установлено, что наиболее распространенным явился I тип заболевания, который был диагностирован у 56% пациентов (n=9). Данный вариант БВ имеет аутосомно-доминантный тип наследования и характеризуется частичным дефицитом протеина фактора Виллебранда (его уровень в плазме составляет <50% нормы). При этом структура и функция протеина не нарушается. II тип БВ, обусловленный качественным дефектом vWF, был выявлен у 38% (n=6) обследуемых. Известно, что II тип БВ разделяется на 4 подтипа, но в данном исследовании не во всех случаях удалось установить конкретный подтип. Наиболее тяжелый III тип заболевания со свойственным ему практически полным отсутствием vWF и снижением активности FVIII менее 5% диагностирован у 1 пациента (6%).

Проведена оценка лабораторных показателей системы гемостаза с учетом факторов, влияющих на интерпретацию тестирования vWF. Результаты представлены в таблице. Во всех случаях наблюдения уровень тромбоцитов был в пределах референтных значений при медиане $277,5 \times 10^9/\text{л}$. Показатели коагулограммы характеризовались нормальными значениями медиан уровня фибриногена (ФГ) и протромбинового индекса (ПТИ).

Значения АЧТВ колебались от 29,4 до 71,0 с. У 50% детей с БВ показатель АЧТВ превышал нормальные значения, а его медиана составила 37,5 (34,0; 43,4) с. Значения коагуляционной активности FVIII колебались от 5,0 до 64,0%. Функциональная активность FVIII ниже 50% имела у 62,5% пациентов. Минимальный показатель активности vWF составил 0,7%, максимальный – 39,7%. При этом медианы данных показателей были ниже нормальных значений и составили соответственно для FVIII 23,8 (26; 64)% и для vWF 18,2 (12,0; 33,5)%. Значения vWF:Rco колебались от 0,5 до 36,6% при медиане 17,9 (2,9; 31,8)%. Минимальный показатель Ag vWF составил 0,05%,

Показатели гемостазиограммы при инициальной диагностике болезни Виллебранда
Hemostasiogram parameters in the initial diagnosis of von Willebrand's disease

Показатель	Тр, $\times 10^9/\text{л}$	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ПТИ, %	FVIII, %	vWF, %	Ag vWF, %	vWF:Rco, %	RIPA, %
Минимальный	226,0	29,4	2,6	52	5,0	0,7	0,05	0,5	1,3
Q25	269,7	34,0	3,0	76	26,0	12,0	17,0	2,9	50,6
Me	277,5	37,5	3,15	90	23,8	18,2	21,0	17,9	74,8
Q75	333,2	43,4	3,55	100	50,0	33,5	36,8	31,8	81,2
Максимальный	380,0	71,0	4,0	100	64,0	39,7	81,7	36,6	84,6



максимальный – 81,7% при медиане 21,0 (17,0; 36,8)%. Показатели ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов (RIPA) колебались от 1,3 до 84,6%. У 75% детей значения RIPA были выше 65% и медиана степени агрегации была в пределах референтных значений и составила 74,8%. У всех детей из группы наблюдения выявлено снижение коагуляционной и ристоцетинкофакторной активности vWF, что позволяет отнести эти тесты к наиболее информативным при диагностике БВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы. Болезнь фон Виллебранда в рамках наследственных коагулопатий у детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет составила 37,2%. Средний возраст пациентов – 8,4 года. Наиболее распространенным типом БВ (56%) явился I тип заболевания, характеризующийся частичным дефицитом vWF. Болезнь фон Виллебранда III типа диагностирована только в 1 случае, характеризовалась выраженными геморрагическими проявлениями с раннего возраста, обусловленными глубоким дефицитом vWF (менее 1%). Рецидивирующее носовое кровотечение – ведущее клиническое проявление БВ. Семейный анамнез по геморрагическому синдрому был отягощен в 25,5% случаев. Удлинение АЧТВ отмечено у 50% пациентов. Наиболее типичными изменениями со стороны показателей гемостазиограммы при всех типах заболевания явились: снижение активности FVIII и vWF, снижение уровня Ag vWF и vWF:Rco. У всех детей из группы наблюдения выявлено снижение коагуляционной и ристоцетинкофакторной активности vWF, что позволяет отнести эти тесты к наиболее значимым в диагностике БВ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leebeek F.W., Eikenboom C.J. Von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2067–2080.
2. Lavin M., O'Donnell J.S. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019;133(8):795–804.
3. Zukhovitskaya E.V., Kabaeva E.N., Kazina M.V. Willebrand's disease: clinical cases. *Health of motherhood and childhood*. 2021;1(37):93–97. (in Russian)
4. Koloskov A.V. *Diagnosis of von Willebrand's disease*. SPb.: Kosta. 2014. (in Russian)
5. Kubisz P. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Slovakia. *J Annals of Blood*. 2018;3(9):22–29.
6. Alqahtany F.S. Hemostatic profile detailing in apparent VWD cases: A cross sectional study. *J Biol Sci*. 2021;28(12):6701–6704.
7. Fogarty H., Doherty D., O'Donnell J.S. Von Willebrand Factor in Health and Disease. *Br J Haematol*. 2020;191(3):329–339.
8. Bowman M., Hopman W.M., Rapson D. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010;8:213–216.
9. O'Sullivan J.M., Ward S., Lavin M. Von Willebrand factor clearance – biological mechanisms and clinical significance. *Br J Haematol*. 2018;183(2):185–95.
10. Rao E.S., Ng C.J. Current approaches to diagnostic testing in von Willebrand Disease. *Transfus Apher Sci*. 2018(57):463–465.