

Статья поступила в редакцию 26.02.2022 г.

Рожественская Ю.О., Вавин Г.В., Болгова И.В., Бойко Е.А., Архипова Е.А., Зинченко И.П.,
Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.
ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда – наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Встречается у 0,5-1 % населения, распространенность клинически значимых форм – 1-2 на 10000 человек.

В зависимости от характера нарушений фактора Виллебранда, выделяют три основных типа болезни Виллебранда. Каждой из этих категорий соответствуют определенные патофизиологические механизмы, которые в значительной степени коррелируют с клиническими особенностями и терапевтическими требованиями.

Сотрудничество ГАУЗ КОКБ им. Беляева и онлайн платформы ROSMED.INFO в 2021 г. позволило провести второй этап диагностики – лабораторное исследование специфических коагулологических тестов для диагностики типа болезни Виллебранда. Проведенное исследование позволило верифицировать диагноз болезни Виллебранда в зависимости от типа и провести коррекцию в терапии.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда; диагностический алгоритм

Rozhdestvenskaya Yu.O., Vavin G.V., Bolgova I.V., Boyko E.A., Arkhipova E.A., Zinchenko I.P., Elgina S.I.,
Moses V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University,
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ALGORITHM FOR DIAGNOSING WILLEBRAND'S DISEASE

Willebrand's disease is the most common hereditary coagulopathy caused by a decrease in the amount or impaired function of Willebrand factor (vWF). It occurs in 0.5-1 % of the population, the prevalence of clinically significant forms is 1-2 per 10000 people. Depending on the nature of Willebrand factor disorders, there are three main types of Willebrand's disease. Each of these categories corresponds to certain pathophysiological mechanisms, which largely correlate with clinical features and therapeutic requirements. Cooperation of the Kuzbass Clinical Hospital and ROSMED online platforms.INFO in 2021 allowed the second stage of diagnosis to be carried out by laboratory testing of specific coagulological tests for the diagnosis of the type of Willebrand's disease. The study made it possible to verify the diagnosis of Willebrand's disease depending on the type and to make a correction in therapy.

Key words: Willebrand's disease; diagnostic algorithm

Болезнь Виллебранда – наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Встречается у 0,5-1 % населения, распространенность клинически значимых форм – 1-2 на 10000 человек [1, 2].

В зависимости от характера нарушений фактора Виллебранда, выделяют три основных типа болезни Виллебранда:

- тип 1 – частичный количественный дефицит фактора Виллебранда;

- тип 2 – качественные изменения структуры и функции фактора Виллебранда. Существует около 20 подтипов, важнейшие из них – 2А, 2В, 2М, 2N;

- тип 3 – полное отсутствие фактора Виллебранда.

Каждой из этих категорий соответствуют определенные патофизиологические механизмы, которые в значительной степени коррелируют с клиническими особенностями и терапевтическими требованиями [3, 4].

Тип 1 болезни Виллебранда отмечается у 70-80 % пациентов, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Для этого типа характерен частичный дефицит протеина фактора Виллебранда (его уровень в плазме составляет < 50 % нормы), в результате чего нарушается свертываемость крови и увеличивается длительность кровотечения. При

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-2-25-28



DHOBOL

Рожественская Ю.О., Вавин Г.В., Болгова И.В., Бойко Е.А., Архипова Е.А., Зинченко И.П., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. Алгоритм диагностики болезни виллебранда //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №2(89). С. 25-28.



этом структура и функция протеина не нарушается. В рамках типа 1 выделяют 3 подтипа болезни в зависимости от количества и функциональной активности тромбоцитарного FW. Тип 1 platelet normal – нормальное содержание и функциональная активность тромбоцитарного FW. Тип 1 platelet low – снижено содержание FW в тромбоцитах, их функциональная активность не нарушена. Тип 1 platelet discordant – нормальный уровень тромбоцитарного FW, но его функциональная активность снижена.

Тип 2А встречается примерно у 15-30 % людей с болезнью Виллебранда и характеризуется отсутствием гемостатически активных больших мультимеров FW в плазме и тромбоцитах, вследствие чего нарушается процесс адгезии тромбоцитов при высоком напряжении сдвига крови (при повреждении мелких артерий и артериол), ко-фактором которой является FW. Возможны доминантный и рецессивный типы наследования этой формы заболевания. Доминантный вариант наследования типа 2А – наиболее часто встречающаяся форма.

Тип 2В обусловлен мутациями в домене А1 FW, который содержит сайт связывания FW с гликопротеином 1b тромбоцитов. Характеризуется повышенной аффинностью мутантных форм FW к тромбоцитарному рецептору GPIIb. Очевидно, это является причиной связывания больших мультимеров FW с тромбоцитами *in vivo*, что ведет к снижению количества и тех, и других. Высокомолекулярных мультимеров в плазме обычно нет, их можно обнаружить лишь в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Оставшиеся в плазме мультимеры не обладают полноценным гемостатическим эффектом, поэтому пациенты страдают повышенной кровоточивостью.

Тип 2В наблюдается примерно у 15-30 % людей с болезнью Виллебранда и наследуется как доминантный признак. При данном типе может наблюдаться транзиторная тромбоцитопения, усиливающаяся при оперативных вмешательствах, беременности и лечении синтетическим аналогом вазопрессина DDAVP. При неправильном диагностировании тип 2В может быть расценен как аутоиммунная тромбоцитопения.

Тип 2М обусловлен мутацией, которая локализуется внутри домена А1 и нарушает связь FW с тромбоцитарным гликопротеином 1b. Мультимерная структура протеина не нарушена.

Тип 2N характеризуется нормальными уровнем и мультимерной структурой фактора Виллебранда, но низкой активностью фVIII в плазме, ниже 25 %. Заболевание часто протекает под видом легкой формы гемофилии А, но наследуется не как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, а как аутосомно-доминантный признак. Низкий уровень фVIII вызван укорочением его периода полураспада в плазме, так как нарушена связь фVIII с FW. Распространенность типа 2N точно не известна, так как некоторые случаи заболевания диагностируются как легкая форма гемофилии А.

Тип 3 болезни Виллебранда – самая редкая форма, затрагивающая только 1 или 2 человек на миллион. При типе 3 болезни Виллебранда кровь не свертывается правильно из-за того, что имеется почти полный дефицит протеина FW. Люди с типом 3 болезни могут также иметь недостаток другого важного протеина крови, известного как фактор VIII. Дефицит фактора VIII является причиной гемофилии А.

Тип 3 болезни Виллебранда обусловлен нарушением биосинтеза FW и характеризуется практически полным его отсутствием в плазме и тромбоцитах. Наследуется тип 3 по аутосомно-рецессивному пути и проявляется только у гомозигот с одинаковыми мутантными аллелями или двойных (смешанных) гетерозигот с двумя различными мутантными аллелями. Больные имеют одинаковые (гомозиготы) или различные (гетерозиготы) повреждения обоих аллелей. Уровень фVIII обычно < 10 %, редко может быть < 1 %, при этом возможны спонтанные гемартрозы и кровоизлияния в мягкие ткани. Родственники больных, являющиеся гетерозиготами, могут иметь нормальный или умеренно сниженный уровень FW. В большинстве случаев у гетерозигот нет клинической симптоматики, но у отдельных лиц возможны незначительные проявления кровоточивости. Патофизиология типа 3 принципиально не отличается от патофизиологии типа 1 болезни Виллебранда, так как оба они относятся к формам с количественным дефицитом FW. Однако тип 3 выделен в отдельную категорию, потому что симптомы заболевания очень тяжелые и применяемая больным терапия существенно отличается от таковой при типе 1 болезни Виллебранда. В 7,5-9,5 % случаев у больных типом 3 могут появляться аллоантитела к FW.

Болезнь Виллебранда типа 3 встречается с частотой 1 : 500000 человек. Приблизительно у 70 % пациентов с болезнью Виллебранда заболевание протекает в легкой форме, у остальных наблюдается среднетяжелая или тяжелая форма болезни [5, 6, 7].

Болезнь Виллебранда – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Высокая вариабельность не только клинических проявлений со значительным количеством легких и малосимптомных форм, но и лабораторных показателей (FVIII, RIPA, vWF, vWF:CB, vWF:Ag) при болезни Виллебранда обусловлена генетическими мутациями в гене vWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом [8, 9].

При установлении диагноза болезнь Виллебранда (БВ) имеются диагностические сложности [10-12].

Группа крови оказывает значительное влияние на концентрацию vWF. У людей с 0(I) группой крови его концентрация примерно на 25 % ниже, чем у людей с другими группами крови.

Увеличение уровня vWF наблюдается при следующих ситуациях:

- при стрессе, например, плач ребенка или тревожность взрослого;
- после физических упражнений;
- при остром или хроническом воспалительном заболевании, так как vWF является белком острой фазы;
- при беременности и приеме оральных контрацептивов.

Из-за этой изменчивости иногда требуется повторное тестирование для диагностики болезни Виллебранда.

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ 2018 г., всем пациентам для диагностики БВ первым этапом диагностики является назначение:

- общего анализа крови и подсчет количества тромбоцитов по Фонио,
- коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена.

Вторым этапом диагностики всем пациентам является проведение специфических коагулологических лабораторных тестов:

- vWF:Rco/vWF:Ag, FVIII:C,
- исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами — ристоцитином, коллагеном, аденозинфосфатом, тромбином, адреналином, RIPA в двух концентрациях,
- vWF:CB, мультимерный анализ с целью верификации диагноза БВ.

В качестве третьего этапа диагностики пациентам для исключения приобретенного дефицита vWF и с целью пренатальной диагностики проводится молекулярно-генетическая диагностика нарушений vWF.

Согласно международным рекомендациям по диагностике БВ, рекомендовано верифицировать 1 тип БВ при VWF менее 30 % независимо от наличия кровотечений и при VWF менее 50 % при наличии выраженного геморрагического синдрома [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено лабораторное исследование специфических коагулологических тестов и верификация

болезни Виллебранда у 22 пациентов в возрасте до 18 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В детском гематологическом отделении КОКБ им. Беляева с 2016 по 2021 год находились 22 пациента с диагнозом болезнь Виллебранда. Всем пациентам диагноз установлен на основании проведения первого этапа диагностики болезни.

Сотрудничество ГАУЗ КОКБ им. Беляева и онлайн платформы ROSMED.INFO в 2021 г. позволило провести второй этап диагностики - лабораторное исследование специфических коагулологических тестов для диагностики и верификации типа болезни Виллебранда. Забор биологического материала проводился амбулаторно в консультативной поликлинике, центрифугирование и замораживание плазмы для дальнейшего исследования — в биохимической лаборатории ГАУЗ КОКБ. Затем замороженный биоматериал отправлялся для коагулологического исследования в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы. По результатам проведенного исследования, у 11 пациентов верифицирован 1-й тип болезни Виллебранда, у 2-х пациентов — 3-й тип болезни Виллебранда. Одному пациенту потребовалось проведение коагулологического обследования повторно для уточнения диагноза, в дальнейшем диагностирована другая нозология. У 8 пациентов болезнь Виллебранда не диагностирована.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное лабораторное исследование позволило верифицировать диагноз болезни Виллебранда в зависимости от типа и провести коррекцию в терапии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dupervil B, Abe K, O'Brien SH, Oakley M, Kulkarni R, Thornburg CD, et al. Characteristics, complications, and sites of bleeding among infants and toddlers less than 2 years of age with VWD. *Blood Adv.* 2021; 5(8): 2079-2086. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004141.
2. Soucie JM, Miller CH, Byams VR, Payne AB, Abe K, Sidonio RF, Kouides PA. Occurrence rates of von Willebrand disease among people receiving care in specialized treatment centres in the United States. *Haemophilia.* 2021; 27(3): 445-453. doi: 10.1111/hae.14263.
3. Abe K, Dupervil B, O'Brien SH, Oakley M, Kulkarni R, Gill JC, Byams V, Soucie MJ. Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2020; 95(1): 10-17. doi: 10.1002/ajh.25656.
4. Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, Dietrich JE, James AH, Kouides PA, Kulkarni R. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia.* 2018; 24(1): 63-69. doi: 10.1111/hae.13330.

5. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, Eyster ME, Yaish HM, Knoll CM, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb. Haemost.* 2015; 13(6): 1036-1042. doi: 10.1111/jth.12902.
6. Sood SL, Cuker A, Wang C, Metjian AD, Chiang EY, Soucie JM, Konkle BA. Similarity in joint function limitation in Type 3 von Willebrand's disease and moderate haemophilia A. *Haemophilia.* 2013; 19(4): 595-601. doi: 10.1111/hae.12119.
7. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia.* 2011; 17, Suppl. 1(01): 6-13. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02558.x.
8. Castaman G, Linari S. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease and rare bleeding disorders. *J. Clin. Med.* 2017; 6(4): 45. doi: 10.3390/jcm6040045.
9. Nikolaeva LB, Ushakova GA, Elgina SI. The forecast of reproduction of the population and reproductive health of girls of Kuzbass. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2010; (1): 19-27. Russian (Николаева Л.Б., Ушакова Г.А., Елгина С.И. Прогноз воспроизводства населения и репродуктивное здоровье девочек Кузбасса //Мать и Дитя в Кузбассе. 2010. № 1. С. 19-27.)
10. Fundamentals of Clinical Hemostasiology and Hemorheology /eds. Davydkina IL, Momota AP, Zozuly NI, Roitman EV. Samara: LLC ИПК "Samara Province", 2017. 484 p. Russian (Основы клинической гемостазиологии и гемореологии /под ред. И.Л. Давыдкина, А.П. Момота, Н.И. Зозули, Е.В. Ройтмана. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. 484 с.)
11. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2014; 167(4): 453-465. doi: 10.1111/bjh.13064.
12. Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring M, Duncan E, Mohammed S, Sioufi J, Marsden K. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thromb. Res.* 2014; 134(2): 393-403. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.020.
13. National Hematological Society. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. 2018. 30 p. Russian (Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. 2018. 30 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Юлия Олеговна, врач гематолог, педиатр, детская поликлиника, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	RODZHESTVENSKAYA Yuliya Olegovna, hematologist, pediatrician, children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ВАВИН Григорий Валерьевич, зам. главного врача по лабораторной службе, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	VAVIN Grigory Valerievich, deputy chief physician for laboratory services, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's clinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
БОЙКО Елена Анатольевна, зав. биохимической лабораторией, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	BOYKO Elena Anatolyevna, head of the biochemical laboratory, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
АРХИПОВА Елена Ивановна, врач биохимической лаборатории, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ARKHIPOVA Elena Ivanovna, doctor, biochemical laboratory, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЗИНЧЕНКО Ирина Петровна, врач биохимической лаборатории, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ZINCHENKO Irina Petrovna, doctor, biochemical laboratory, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.