

© К. И. Пшеничная, Е. В. Люгаев

Кафедра педиатрии,
эндокринологии, абилитологии
ФПК и ПП, Санкт-Петербургская
государственная педиатрическая
медицинская академия

Резюме. Представлены сравнительные данные анамнеза и клинических проявлений у 28 детей с подтверждённой болезнью Виллебранда без манифестной сопутствующей патологии и у 12 детей с аналогичными клиническими симптомами, различными сопутствующими заболеваниями, но без соответствующего отягощённого гемостазиологического анамнеза. Изучен катамнез в обеих группах в течение 2–7 лет. Представлена схема лабораторного обследования и некоторые критерии дифференциального диагноза болезни Виллебранда и вторичного синдрома Виллебранда.

Ключевые слова: дети; гематология; болезнь и синдром Виллебранда.

ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО СИНДРОМА ВИЛЛЕБРАНДА У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Диагностика и лечение проявлений повышенной кровоточивости у детей — актуальная проблема клинической практики врача-педиатра. Геморрагический синдром может быть проявлением основного заболевания, а также являться сопутствующим при различных видах патологии [1, 2, 3]. Патология системы гемостаза, в свою очередь, может быть обусловлена как врожденными механизмами, так и приобретенными — при различных заболеваниях. Самыми распространенными клиническими вариантами геморрагических синдромов как при врожденных, так и при приобретенных гемостазиопатиях, являются микроциркуляторный и смешанный типы кровоточивости [1, 4] и соответствующие им виды геморрагических гемостазиопатий: тромбоцитопатии и болезнь Виллебранда [1, 2, 4, 5].

Механизмы геморрагических гемостазиопатий всесторонне изучены, что дает возможность достаточно точно и конкретно диагностировать различные их виды, обосновать патогенетическое и симптоматическое лечение, адекватное выявленной патологии. В то же время существует достаточно много спорных проблем, представляющих сложность как для диагностики, так последующего лечения, диспансерного наблюдения и прогноза. К таковым относится болезнь (синдром) Виллебранда у детей, протекающая с нарушением в двух звеньях гемостаза: снижением функциональной активности тромбоцитов и развитием коагулопатии. Известно, что преобладающим является дефект тромбоцитарной активности. Многие авторы рассматривают болезнь Виллебранда как один из вариантов тромбоцитопатий [1, 2, 5, 6].

Болезнь Виллебранда — генетически детерминированное заболевание. В основе этого состояния лежат количественные и/или качественные изменения фактора Виллебранда — специфического белка (vWF), участвующего в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и транспорте фактора VIII свертывания крови. В настоящее время считается, что болезнь Виллебранда — это наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, проявляющееся кровоточивостью. По данным различных авторов, болезнь Виллебранда встречается в популяции с частотой 0,08–2% [7,8]. Сведения о распространенности данной патологии едва ли можно считать окончательными, поскольку в официальные регистры попадают в основном тяжелые формы заболевания, соответствующие по классификации болезни Виллебранда типу 3. Более легкие формы, соответствующие 1 и 2 типам болезни, не требующие повторных госпитализаций, urgentных методов лечения, чаще всего не попадают в регистры и не подвергаются точному учету. Это приводит к достаточно противоречивым оценкам частоты и распространенности заболевания. Считается, что частота встречаемости дефектного гена, кодирующего vWF, составляет 1 : 100 человек, однако клинические проявления имеются только у 10–30% из них. Исследование этиопатогенетических механизмов данной патологии показало, что снижение уровня и активности vWF может носить временный характер, и не являться следствием генетического дефекта. В этой связи стали различать болезнь Виллебранда, в основе которой лежит первичный дефект vWF, и синдром Виллебранда, имеющий приобретенный генез. Уместно отметить, что до настоящего времени в литературе до-

УДК: 616.151.5-053.2

пускаются терминологические неточности при использовании данных терминов.

Данные о частоте встречаемости синдрома Виллебранда противоречивы. С момента его первого описания в 1968 году у пациента с системной красной волчанкой, в доступной литературе было представлено более 300 случаев. Диагностика синдрома Виллебранда достаточно сложна, публикации — немногочисленны [9]. В настоящее время по оценкам разных исследователей синдром Виллебранда может встречаться у 0,04–10% пациентов, имеющих соответствующие предрасполагающие виды патологии [10]. Рассматривается шесть групп заболеваний, в патогенезе которых возможно развитие синдрома Виллебранда:

1. Лимфопролиферативные заболевания;
2. Миелопролиферативные заболевания;
3. Солидные опухоли;
4. Иммунологические;
5. Кардиоваскулярные заболевания;
6. Смешанные состояния.

В последнюю группу включены такие распространенные виды патологии, как синдром дисплазии соединительной ткани, Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, патология щитовидной железы, некоторые виды талассемии, использование лекарственных средств (в том числе противосудорожных) и прочее [9]. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что временные, транзиторные снижения содержания и/или активности фактора Виллебранда могут иметь место чаще, чем первоначально предполагалось, и, соответственно, возникающие в этих случаях проявления повышенной кровоточивости должны иметь адекватную оценку и трактовку. Клинические проявления синдрома Виллебранда аналогичны таковым при болезни Виллебранда и соответствуют по классификации З. С. Баркагана смешанному типу кровоточивости: кровоизлияния на коже и слизистых оболочках в виде экхимозов и петехий, носовые, маточные кровотечения, а также гематурия, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, кровоточивость десен, внутричерепные кровоизлияния, гематомы, кровотечения после травмы, операции, травматических медицинских вмешательств: ранние и отсроченные, рецидивирующий характер кровотечений, длительное и осложненное заживление при повреждениях мягких тканей.

Патогенетические механизмы развития синдрома Виллебранда достаточно разнообразны, но принципиально могут быть представлены снижением синтеза vWF или его нарушениями в циркулирующей крови. Первый механизм, включающий также нарушение высвобождения vWF из места его синтеза, имеет место у пациентов с гипотиреозом. Усиленное выведение vWF имеет место при разных

видах патологии и осуществляется тремя основными механизмами:

- 1) действие специфических или неспецифических аутоантител, которые инактивируют vWF и образуют ЦИК (комплекс удаляется Fc-несущими клетками);
- 2) абсорбция vWF на клетках злокачественного клона;
- 3) потери высокомолекулярных мультимеров vWF в условиях высокого напряжения сдвига.

Нередко в качестве третьего механизма называют протеолитическую деградацию vWF, а механическая деградация vWF рассматривается как дополнительный механизм.

Первая группа механизмов, как стало известно, имеет место при клональных гемопротиферативных заболеваниях, аденокарциноме желудка, а также при заболеваниях иммунопатологической природы: системная красная волчанка, генерализованные аутоиммунные процессы. Действие антител направлено на сайты связывания vWF с основными структурами:

- 1) тромбоцитарным рецептором GP Ib, таким образом ингибируя связывание vWF с ристоцетин- и/или ботроцетин-стимулированными тромбоцитами;
- 2) коллагеном, ингибируя связывание vWF с неподвижным коллагеном;
- 3) GPIIb/IIIa, ингибируя связывание vWF с тромбин-активированными тромбоцитами.

До настоящего времени не опубликовано сообщений об антителах, направленных против сайта связывания vWF с фактором VIII. Это может быть объяснено тем, что в физиологических условиях в крови фактор VIII связан с vWF и, таким образом маскирует этот сайт. Возможно, по этой же причине, клинические проявления, обусловленные коагуляционным дефектом vWF, выражены в меньшей мере, чем симптомы тромбоцитопатии у пациентов с синдромом Виллебранда.

При действии механизмов второй и третьей группы происходит преимущественное удаление мультимеров vWF с высокой молекулярной массой, обладающих, как известно, наибольшей функциональной активностью. В результате общая активность vWF в крови снижается.

Дополнительный механизм в виде усиленной протеолитической деградации vWF происходит в тяжелых клинических случаях, протекающих с наличием циркулирующих протеаз: миелопролиферативные заболевания, уремия, поражения клапанов сердца.

Ни один из представленных механизмов не является строго специфичным: одни и те же реакции могут быть ответственны за развитие вторичного vWF при различных заболеваниях.

Течение синдрома Виллебранда, динамика геморрагического синдрома непосредственно связаны с динамикой основного заболевания, и, таким образом, проявления повышенной кровоточивости представляют собой явление нестойкое, транзиторное, в подавляющем большинстве случаев угасающее на фоне излечения или ремиссии по основному заболеванию. Учитывая отсутствие генетической основы, гемостазиологический анамнез в семьях подобных пациентов не отягощен, а у самого пациента начинается проследиваться со времени начала или несколько позднее от основного заболевания. Существуют определенные сложности в дифференциальной диагностике таких состояний с легкими и среднетяжелыми формами болезни Виллебранда, поскольку и в этих случаях клинические проявления могут быть нестойкими, весьма динамичными, а обострения, как и в случаях синдрома Виллебранда, могут быть связаны с присоединением других заболеваний. Вариабельность основных лабораторных тестов при 1 и 2 типе болезни Виллебранда также затрудняет дифференциальный диагноз с приобретенными формами патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены клиничко-анамнестические данные группы пациентов с предполагаемыми вторичными, приобретенными нарушениями фактора Виллебранда. Под наблюдением находились 12 пациентов: 5 девочек, 7 мальчиков. Все они обратились к гематологу по поводу геморрагических проявлений. На момент обращения возраст детей составил 2,5 года до 14 лет. В дальнейшем выполнено динамическое наблюдение и анализ катamnестических данных в сроки от 2 до 7 лет после первичного обследования и постановки предварительного диагноза. Все пациенты не имели отягощенный семейный гемостазиологический анамнез: убедительных данных о повышенной кровоточивости у других членов семьи получено не было.

Для уточнения гематологического диагноза выполнялось обследование, включавшее следующие показатели:

- Клинический анализ крови, число тромбоцитов.
- Длительность кровотечения по Дьюку.
- Коагулограмма, включающая индекс АПТВ, активность фактора VIII, уровень антигена vWF (vWF:Ag) и активность vWF (vWF:Rco).
- Индуцированная агрегация тромбоцитов на агрегометре, в том числе агрегация с ристомиином.
- Определение продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых комплексов фибриномономеров (РКМф) в плазме.

- Определение группы крови и Rh-фактора, с учетом возможных более низких показателей vWF:Ag и фактора VIII.
- Все пациенты обследованы повторно с интервалом в несколько месяцев с соблюдением всех правил проведения обследования. Отклонения в лабораторных данных у большинства пациентов выражены не одинаково в повторных исследованиях, у 4 из 12 человек обнаруживались лишь в одном из трех эпизодов обследования, но имели однонаправленный характер, указывающий на наличие дефекта vWF.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей исследуемой группы выявлены следующие геморрагические симптомы: носовые кровотечения у 8 детей, кожные геморрагии у 3 детей, обильные, продолжительные *menses* у 1 девочки. Кроме того, у 4 из 8 пациентов, страдавших носовыми кровотечениями, выявлено расширение сосудов носовой перегородки.

По совокупности полученных клиничко-лабораторных данных в качестве предварительного диагноза у пациентов выявлены: болезнь Виллебранда (?), тип 1 — у 10, болезнь Виллебранда (?), тип 2 — у 2.

У детей выявлена сопутствующая патология:

1. Талассемия — 2.
2. Наследственная гемолитическая анемия (ферментопатия эритроцитов) — 1 человек.
3. Врожденный гидронефроз — 2.
4. Эктопия почки — 1.
5. Пороки развития артерий — 3.
6. Агенезия почки — 1.
7. Синдром дисплазии соединительной ткани (ПМК, артериальная гипертензия) — 2.

Учитывая отсутствие у родственников анамнеза, отягощенного по повышенной кровоточивости, а также вариабельность показателей лабораторного обследования, был проанализирован катamnез, в течение 2–7 последующих лет. Оказалось, что у 9 из 12 пациентов геморрагический синдром не рецидивировал. Эти же дети имели положительную динамику течения сопутствующей патологии. У небольшого числа пациентов — 3 человека из 12, отмечались повторные эпизоды носовых кровотечений. Это были пациенты, имевшие расширение сосудов области носовой перегородки. Особенностью являлась их слабая выраженность, существенно отличавшаяся от таковой при первичном обращении. Пациентов с сохраняющимися геморрагиями прежней интенсивности или имевших нарастание геморрагий не выявлено. Такая динамика имела место, несмотря на то, что все пациенты вели обычный образ жизни, перио-

дически переносили острые заболевания, выполняли физические нагрузки, 4 из них занимались спортом, включая спортивную борьбу. Все девочки с наступлением пубертатного периода имели нормальные сроки наступления менархе и регулярные (необильные) *menses*. Представленная группа пациентов в настоящее время проходит лабораторное обследование, включающее дополнительные показатели, характеризующие приобретенный синдром Виллебранда. Результаты обследования предполагается представить в последующих публикациях.

В качестве сравнения проанализирован анамнез пациентов, имевших подтвержденный диагноз болезни Виллебранда, основанный в том числе и на данных отягощенного гемостазиологического анамнеза как самого пациента, так и его родственников. Эти дети не имели и убедительных признаков сопутствующей патологии. Группу сравнения составили 28 человек. В отличие от пациентов основной группы, у большинства обследованных сохранялись проявления кровоточивости в виде повторных носовых кровотечений — 7 человек, склонности к образованию экхимозов — у 12 человек, а также кровоточивости десен и петехиальных высыпаний от механических нагрузок — «сыпь напряжения». У 4 из 9 девушек выявлены обильные и/или затяжные *menses*. Некоторые из пациентов — 5 человек наблюдаются гематологами.

Совершенствование лабораторных методов обследования с внедрением новых методик от сравнительно простых — определение соотношений $vWF:Rco/vWF:Ag$ до более сложных, как определение уровня пропептида $vWF:AgII$, ингибиторов vWF , мультимерный анализ vWF , позволит на более высоком качественном уровне проводить дифференциальный диагноз между болезнью и синдромом Виллебранда. В настоящее время врач-клиницист имеет более ограниченные возможности, но анализ данных литературы и первые результаты начатой работы, основанной на изучении анамнеза, свидетельствуют о первостепенной роли оценки клинично-анамнестических сведений. Подобный подход доступен на любом этапе работы с пациентом, независимо от экономических и методических сложностей.

◆ Информация об авторах

Пшеничная Ксения Ивановна — д. м. н., профессор.

Лугаев Егор Викторович — аспирант кафедры педиатрии, эндокринологии и реабилитации ФПК и ПП

Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: spb@gpma.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н. А. Геморрагические диатезы и тромбофилии — СПб.: Гиппократ, 2004. — 608 с.
2. Баркаган Л. З. Нарушения гемостаза у детей — М.: Медицина, 1993. — 176 с.
3. Баркаган Л. З. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
4. Шитикова А. С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л. П. Папаян, О. Г. Головиной. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 320 с.
5. Шабалов Н. П. Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания // Детские болезни / Под ред. Н. П. Шабалова. — СПб., 1999. — С. 768–804.
6. Долгов В. В., Свиридов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227 с.
7. Лемаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания / Пер. с англ. — М.: Айр-Арт, 2004. — 82 с.
8. Rauch R., Budde U., Koch A., Girsch M. and Hofbeck M. Acquired von Willebrand syndrome in children with patent ductus arteriosus, Heart 2002; 88; 87–88.
9. Agnès Veyradier Acquired von Willebrand Syndrome: from Pathophysiology to Management Agnès Veyradier, Charles S. P. Jenkins, Edith Fressinaud, Dominique Meyer, Thromb Haemot 2000; 84: 175–82.
10. Augusto B. Federici “Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg?”, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008. Volume 6 Issue 4. P. 565–568.

DIAGNOSIS OF ACQUIRED VON WILLEBRAND SYNDROME IN CHILDREN: CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA

Pshenichnaya K. I., Lyugaev E. V.

◆ **Resume:** The article presents comparative data of medical history and clinical manifestations in 28 children with confirmed von Willebrand's disease without manifest concomitant disease, in 12 children with similar clinical symptoms and various comorbidities, but without a corresponding burdened hemostasis history. Catamnesis studied in both groups within 2–7 years. A scheme for laboratory examination, and some criteria for differential diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Willebrand syndrome are presented.

◆ **Key words:** Willebrand syndrome; children haematology.

Pshenichnaya Kseniya Ivanovna — MD, PhD, professor.

Lyugaev Egor Viktorovich — postgraduate.

Saint-Petersburg State Medical Academy.
Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.
E-mail: spb@gpma.ru.