



Перминов А.Б.¹, Сакович А.Р.²✉, Кабаева Е.Н.²

¹ ООО «МедАвеню», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Болезнь Виллебранда – редкий клинический случай или вершина айсберга?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор и анализ материала, написание текста – Перминов А.Б.; редактирование – Сакович А.Р., Кабаева Е.Н.

Подана: 23.01.2025

Принята: 28.04.2025

Контакты: sakovich-ars@mail.ru

Резюме

В данной статье представлен клинический случай болезни Виллебранда в контексте современных возможностей диагностики коагулопатий в Республике Беларусь. Длительное применение пациентом интраназального спрея мометазона фууроата для лечения персистирующего аллергического ринита могло замаскировать истинную причину рецидивирующих носовых кровотечений. Использование врачом-оториноларингологом шкалы оценки геморрагического синдрома позволило обоснованно заподозрить коагулопатию, несмотря на отсутствие изменений в коагулограмме на момент осмотра, что позволило при дальнейшем обследовании выявить у пациента болезнь Виллебранда.

Настороженность врачей-оториноларингологов в отношении болезни Виллебранда как наиболее частой причины геморрагического синдрома у пациентов с носовыми кровотечениями, кровотечениями после хирургических вмешательств требует углубленного сбора анамнеза (анкетирования). При выявлении сопутствующих проявлений геморрагического синдрома, в том числе и лежащих вне непосредственного «фокуса внимания» врачей-оториноларингологов, требуется консультация врача-гематолога. При этом отсутствие патологических изменений в лабораторных показателях коагулограммы не противоречит необходимости консультации врача-гематолога. С учетом доступности онлайн-опросников для самостоятельного заполнения (vwdtest.com/ru) следует рассмотреть подход к скринингу на наличие геморрагического синдрома всех пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами (например, рекомендовать пациентам самостоятельно заполнить онлайн-опросник и проинформировать о результатах своего врача либо на этапе подготовки к операции, либо на этапе госпитализации). Это позволит уменьшить риски интра- и постоперационных кровотечений.

Ключевые слова: носовое кровотечение, болезнь Виллебранда, кровотечения из зоны Киссельбаха, геморрагический синдром, анкетирование

Perminov A.¹, Sakovich A.²✉, Kabaeva E.²

¹ MedAvenue LLC, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Von Willebrand Disease: A Rare Clinical Case or the Tip of the Iceberg?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, material collection and analysis, text writing – Perminov A.; editing – Sakovich A., Kabaeva E.

Submitted: 23.01.2025

Accepted: 28.04.2025

Contacts: sakovich-ars@mail.ru

Abstract

The article presents a clinical case of von Willebrand disease in the context of modern diagnostic capabilities for coagulopathies in the Republic of Belarus. Long-term use of intranasal mometasone furoate spray by the patient for the treatment of persistent allergic rhinitis could mask the true cause of recurrent nosebleeds. The use of the hemorrhagic syndrome assessment scale by the otolaryngologist allowed a reasonable suspicion of coagulopathy despite the absence of changes in the coagulogram at the time of examination, which enabled identifying von Willebrand disease in the patient under further examination.

The alertness of otorhinolaryngologists to von Willebrand disease, as the most common cause of hemorrhagic syndrome, in patients with nosebleeds and with bleeding after surgical interventions requires in-depth history taking (questionnaires). If concomitant manifestations of hemorrhagic syndrome are detected, including those lying outside the immediate "focus of attention" of otolaryngologists, a consultation with a hematologist is required. At the same time, the absence of pathological changes in the laboratory findings of the coagulogram does not contradict the need for a consultation with a hematologist. Given the availability of online questionnaires for self-completion (vwdtest.com/ru), an approach to screening for the presence of hemorrhagic syndrome in all patients before planned surgical interventions should be considered (for example, recommending patients to independently complete the online questionnaire and inform their doctor about the results either at the stage of preparation for surgery or at the stage of hospitalization). This will reduce the risks of intraoperative and postoperative bleeding.

Keywords: nosebleed, von Willebrand disease, bleeding from the Kiesselbach area, hemorrhagic syndrome, questionnaire

■ ВВЕДЕНИЕ

Современные диагностические возможности в Республике Беларусь позволяют расширить возможности выявления истинных причин рецидивирующих носовых кровотечений. Одна из возможных причин рецидивирующих носовых кровотечений – проявление системного геморрагического синдрома, в частности, при болезни Виллебранда. При этой патологии пациенты могут страдать от частых кровотечений, анемии и дефицита железа, артралгии и снижения качества жизни. И, что более

опасно, существует риск профузного кровотечения во время операции или в результате травмы, а также инвалидизации пациента вследствие поражения суставов, проблем с вынашиванием беременности и др. [1].

Болезнь Виллебранда – наиболее распространенное наследственное (аутосомное) расстройство свертывающей системы крови и самая частая причина чрезмерной кровоточивости у людей [2]. Распространенность болезни Виллебранда на 100 тыс. населения составляет, например, в Австралии – 8,5; в Великобритании – 16,05; в Италии – 5,3; в Словакии – 11,2; в Чехии – 7,7; в Венгрии – 14,5; в Польше – 4,5. Заболевание встречается у 0,5–1% населения, при этом распространенность клинически значимых форм составляет 1–2 человека на 10 000. Исходя из этих расчетов в Республике Беларусь должно быть на учете не менее 1000–2000 пациентов с болезнью Виллебранда. При этом на момент написания статьи (декабрь 2024 г.) на учете в Республиканском регистре коагулопатий было зарегистрировано 205 пациентов с болезнью Виллебранда [3]. Это отражает, вероятнее всего, недостаточную диагностику данного заболевания в настоящее время в Республике Беларусь.

Заболевание обусловлено волнообразным количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда. Последний представляет собой плазменный белок, опосредующий начальную агрегацию и адгезию тромбоцитов в месте повреждения эндотелия сосуда, взаимодействующий с коллагеном сосудистой стенки и стабилизирующий фактор VIII [2]. Особенностью данного заболевания является высокая вариабельность концентрации фактора Виллебранда в плазме. Данный белок относится к острофазовым белкам плазмы, в связи с чем его концентрация может меняться из-за воспалительных явлений, стресса и т. д. Это вызывает трудности в интерпретации результатов лабораторной диагностики из-за определенной вероятности ложноотрицательных результатов. Одним из способов преодоления данной проблемы являются повторные анализы крови.

Диагноз болезни Виллебранда основывается на оценке клинических проявлений и семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. Среди характерных проявлений повышенной кровоточивости у пациентов с болезнью Виллебранда следует назвать носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоточивость небольших порезов кожи, кровотечения после оперативных вмешательств, экстракций зубов, возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом [4]. У женщин клинически наиболее значимым проявлением болезни является увеличение длительности и объема менструальных выделений, учащение эпизодов менструального кровотечения (меноррагия) [2].

В связи с разнообразием клинических и лабораторных проявлений заболевания с целью скрининга специфических жалоб и анамнеза разработаны несколько шкал оценки симптомов в баллах, которые помогают врачу выявить группу пациентов, требующих лабораторного обследования и консультации гематолога. Существуют также онлайн-опросники (например, vwdtest.com/ru), помогающие врачу-оториноларингологу (либо пациенту самостоятельно) провести скрининг проявлений болезни Виллебранда.

В диагностике болезни Виллебранда (и других гемостазиопатий) оценка выраженности геморрагического синдрома в баллах ≥ 4 имеет чувствительность 100%, специфичность – 87%, положительное прогностическое значение – 0,20, отрицательное прогностическое значение – 1,00 [5, 6]. В настоящее время обследование и

лечение пациентов с болезнью Виллебранда проводится в соответствии с утвержденным клиническим протоколом «Оказание медицинской помощи пациентам с болезнью Виллебранда – взрослое и детское население» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 80 от 29.07.2022), в структуру которого в виде приложения входит данная шкала оценки (таблица «Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома») [7]. Балльная оценка выраженности геморрагического синдрома является результатом суммирования оценочных баллов самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке. В тексте таблицы фраза «Медицинская помощь: только консультация» означает оценку геморрагического эпизода медиком любого уровня и специальности (врач, медсестра, стоматолог) без проведения лечебных мероприятий. Наличие у пациента геморрагических проявлений по шкалам-опросникам, выраженность которых ≥ 4 баллов, является показанием к выполнению лабораторных диагностических исследований. Например, если пациент обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на кровотечения из носа, то в соответствии с таблицей «Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома» он уже получает 2 балла по шкале оценки выраженности геморрагического синдрома (обращение за врачебной консультацией). Если при этом в анамнезе есть факт передней тампонады на момент обращения или в анамнезе (или применение аминокaproновой кислоты), то пациент набирает сразу уже 3 балла. При этом дополнительный симптом в виде легкого образования синяков или обильные месячные, потребовавшие консультации гинеколога или отвечающие характеристикам (см. таблицу «Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома»), добавляют еще 1 балл, давая в сумме 4 балла. В этом случае требуется консультация гематолога с целью исключения болезни Виллебранда и других гемостазиопатий вне зависимости от результатов анализов крови.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На амбулаторный прием обратился пациент В., 19 лет, с жалобами на повторные носовые кровотечения с 16 лет. Кровотечения из обеих сторон носа, то справа, то слева. Иногда кровотечения обильные, могут длиться до 15 минут; иногда менее

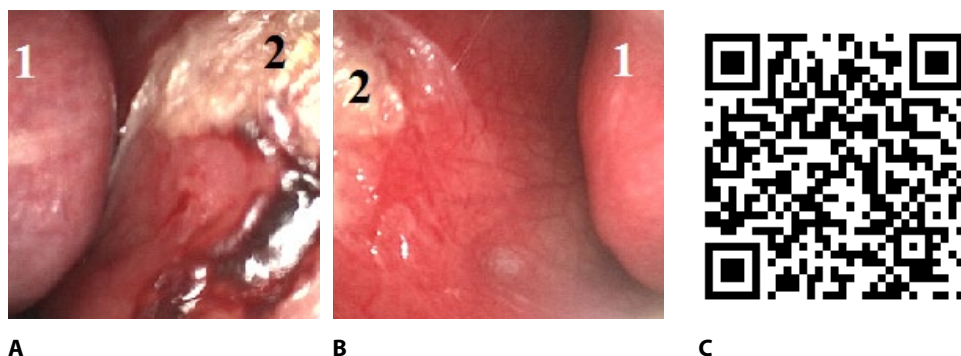


Рис. 1. Эндоскопическая картина передних отделов носа справа (А) и слева (В) пациента В. и QR-код со ссылкой на видео телеэндоскопии (С) того же пациента. 1 – нижняя носовая раковина; 2 – носовая перегородка
Fig. 1. Endoscopic picture of the anterior parts of the nose on the right (A) and left (B) of patient V. and a QR code with a link to a video of teleendoscopy (C) of the same patient. 1 – inferior turbinate; 2 – nasal septum

интенсивные, длятся около 4–5 минут, была передняя тампонада, выполненная бригадой скорой помощи. Выполнен осмотр, в том числе с телеэндоскопией (рис. 1). По QR коду на рис. 1 возможен просмотр видео телеэндоскопии. При эндоскопическом исследовании в передних отделах носовой перегородки выражен сосудистый рисунок, умеренное кол-во корочек, в том числе слева с геморрагическим компонентом. Слизистая оболочка умеренно отечная, местами цианотичная.

Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома
Scale for assessing the severity of hemorrhagic syndrome

№ п/п	Клинические проявления	Баллы ¹					
		-1	0	1	2	3	4
1	Носовые кровотечения		Не было или <5 эпизодов в год	>5 эпизодов в год или длительностью >10 минут	Врачебная консультация	Тампонада, или прижигание, или использование ингибиторов фибринолиза ²	Трансфузия крови, ее компонентов, или заместительная терапия, или десмопрессин
2	Синяки		Не было или <1 см	>1 см и спонтанные	Врачебная консультация		
3	Кровотечения из небольших ран		Не было или <5 эпизодов в год	>5 эпизодов в год или длительностью >5 минут	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, или заместительная терапия, или десмопрессин
4	Кровотечения из слизистой полости рта		Не было	Были, хотя бы 1 эпизод в год	Врачебная консультация	Хирургический гемостаз	Трансфузия крови, ее компонентов, или заместительная терапия, или десмопрессин
5	Желудочно-кишечные кровотечения		Не было	Были, связанные с язвенной болезнью, портальной гипертензией, ангиодисплазией	Были, спонтанные	Хирургический гемостаз, использование ингибиторов фибринолиза, трансфузия эритроцитов, заместительная терапия или десмопрессин	
6	Кровотечения при удалении зубов	Не было кровотечений после не <2 удалений	Не проводилась экстракция или отсутствие кровотечения после 1 удаления	Были кровотечения в <1/4 выполненных экстракций, не требовали вмешательств	Были кровотечения в >1/4 выполненных экстракций, вмешательств не требовали	Наложение швов или тампонада	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин

Продолжение таблицы

7	Кровотечения при хирургических вмешательствах	Не было кровотечений после не <2 вмешательств	Не проводились вмешательства или отсутствие кровотечений после 1 вмешательства	Были кровотечения в <1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Были кровотечения в >1/4 выполненных хирургических процедур, вмешательств не требовали	Хирургический гемостаз или использование ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин
8	Менструальные кровотечения		Медицинская помощь не требовалась	Врачебная консультация, или смена прокладок чаще 1 раза в 2 часа, или образование сгустков, или протекание	>2 эпизодов в год временной нетрудоспособности или использование ингибиторов фибринолиза, гормонального лечения или ЛС, содержащих железо	Комбинированное лечение с применением ингибиторов фибринолиза и гормонального лечения, или появление кровотечений с момента начала менархе и длительностью >12 месяцев	Госпитализация и экстренное лечение или необходимость в трансфузии крови, ее компонентов, заместительная терапия, десмопрессин, кюретаж, абляция эндометрия, гистерэктомия
9	Послеродовые кровотечения	Не было кровотечений после не <2 родов	Не было родов или не было кровотечения после 1 родов	Врачебная консультация, или использование окситоцина, или лохиометра в течение >6 недель	Использование ЛС, содержащих железо, или ингибиторов фибринолиза	Трансфузия крови, ее компонентов, заместительная терапия или десмопрессин, или необходимость исследования под анестезией, и (или) использования внутриматочного баллона, и (или) тампонады матки	Любое экстренное или оперативное вмешательство (гистерэктомия, лигирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии, наложение маточных фиксирующих швов)
10	Подкожные и внутримышечные кровоизлияния		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные гематомы, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительной терапии	Были спонтанные или после травм, потребовавшие хирургического вмешательства или трансфузии
11	Кровотечения в суставы		Никогда не было	Были после травм, лечения не требовали	Были спонтанные, лечения не требовали	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения десмопрессина или заместительной терапии	Были спонтанные или после травм, потребовавшие проведения хирургического вмешательства или трансфузии

Окончание таблицы

12	Кровоизлияния в центральную нервную систему		Никогда не было			Субдуральная гематома, потребовавшая любого вмешательства	Внутричерепная гематома, потребовавшая любого вмешательства
----	---	--	-----------------	--	--	---	---

Примечания: ¹ балльная оценка тяжести геморрагического синдрома является результатом суммирования баллов самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке; ² аминокaproновая кислота, транексамовая кислота.

Пациент В. в течение нескольких месяцев получает лечение мометазона фууроатом в дозе 100 мкг/сут по поводу персистирующего аллергического ринита (сенситизация к клещу домашней пыли), что также могло быть фактором риска рецидивирующих носовых кровотечений. Ранее пациенту выполнялось рентгенологическое исследование – конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух (заключение – искривление носовой перегородки). Пациенту выполнены общий анализ крови (эозинофилы $0,61 \times 10^9$ – 7,9%; увеличение ширины распределения эритроцитов RDW-SD 48,1 фл. – RDW-CM – 14,9%) и коагулограмма (нормальные показатели: АЧТВ 34,7 сек.; АЧТВ, ratio 1,14; фибриноген 2,1; тромбиновое время 10,9; тромбиновое время, ratio 0,8, МНО 1,16; протромбиновое время – 14,7 сек.; протромбин (по Квику) – 87,2%. Однако при уточнении анамнеза было выявлено, что помимо носовых кровотечений последние месяцы присутствует кровоточивость десен, есть привкус железа во рту. В анамнезе: после циркумцизии длительно останавливалась кровь, что потребовало коагуляции сосуда урологом. В соответствии с таблицей «Шкала оценки тяжести геморрагического синдрома» получается 7 баллов, в связи с чем пациенту требуется консультация гематолога.

На сегодняшний момент в Республике Беларусь для совершеннолетних пациентов в рамках Республиканского центра патологии гемостаза работает кабинет гемостазиопатий на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», где возможны консультация врача-гематолога и определение дальнейшей тактики. Для детей аналогичный кабинет работает на базе консультативно-поликлинического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (контактные данные представлены на рис. 2). При посещении кабинета пациент должен иметь направление врача (врача-стоматолога, или врача-оториноларинголога, или врача общей практики), общий анализ крови и коагулограмму. Анализ крови на коагулограмму включает: АЧТВ (АПТВ), АЧТВ (АПТВ) ratio, тромбиновое время, тромбиновое время ratio, МНО. Важно учитывать, что отсутствие изменений в анализах не является признаком отсутствия нарушений гемостаза и не отменяет необходимость консультации врача-гематолога при наличии клинических показаний. Как было указано выше, особенностью данного заболевания является волнообразность концентрации уровня фактора Виллебранда в крови [2].

В случае пациента В. при консультации гематолога изменений в коагулограмме на первом приеме не было выявлено, однако были обнаружены изменения в оптической агрегатограмме. После выполнения повторных анализов (через 1,5 месяца), помимо сохраняющихся изменений в агрегатограмме, были выявлены следующие изменения в коагулограмме: АЧТВ 59 сек. (норма 25,4–36,9); АЧТВ, ratio 1,94 (норма 0,8–1,2); фибриноген 1,56 г/л (норма 2–4); тромбиновое время 17,5 сек. (норма

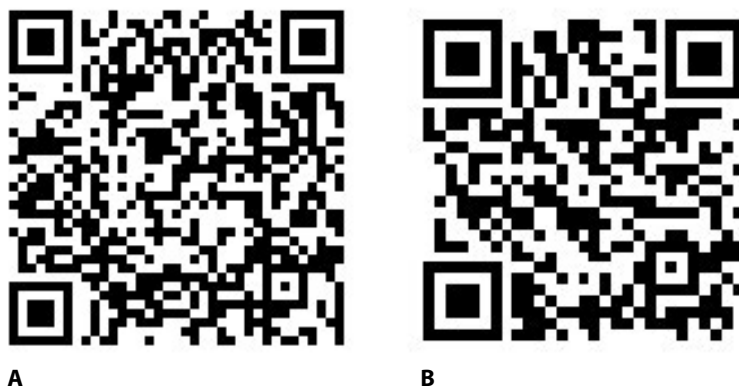


Рис. 2. QR-коды с контактными данными: А – Республиканского кабинета патологии гемостаза на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (для пациентов старше 18 лет); В – Республиканского кабинета патологии гемостаза на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (для детского населения)

Fig. 2. QR codes with contact information: A – Republican office of pathology of hemostasis on the basis of the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery and Transplantology and hematology" (for patients over 18 years old); B – Republican office of pathology of hemostasis for the pediatric population on the basis of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology"

10,3–16,6); тромбиновое время, ratio 1,32 (норма 0,8–1,2), МНО 1,25 (норма 0,8–1,2); фактор VIII 16,8% (норма 50–150%). Установлен диагноз «нарушение первичного гемостаза со снижением активности фактора Виллебранда; рецидивирующие носовые и десневые кровотечения».

Для лечения болезни Виллебранда применяется как заместительная терапия (например, фактором Виллебранда или фактором свертывания VIII, либо их комбинацией – human coagulation factor VIII + human von Willebrand factor), так и/или транексамовая кислота, аминокaproновая кислота. Выбор тактики зависит от типа болезни Виллебранда, объема травмы или предстоящего/выполненного хирургического вмешательства, уровня фактора Виллебранда и фактора VIII в крови непосредственно перед введением препаратов [7]. Применяется как «ситуационное» лечение (при наличии кровотечения или выполнении хирургического вмешательства), так и профилактическое лечение с целью сохранения оптимальной концентрации факторов свертывания в циркулирующей крови [8, 9].

В нашем клиническом случае пациенту было рекомендовано заменить мометазона фуруат на антилейкотриеновый препарат перорально, гематологом – определение активности фактора Виллебранда перед плановыми оперативными вмешательствами с введением за 30 минут до операции транексамовой кислоты внутривенно. Также в зависимости от активности фактора Виллебранда непосредственно перед операцией гематологом будет приниматься решение о необходимости заместительной терапии. Особенностью данного случая являлось сочетание носовых кровотечений с применением интраназального спрея мометазона фуруата, вероятный побочный эффект которого мог быть расценен как основная причина рецидивирующих кровотечений из носа [10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настороженность врачей-оториноларингологов в отношении болезни Виллебранда у пациентов с носовыми кровотечениями, кровотечениями после хирургических вмешательств требует углубленного сбора анамнеза (анкетирования).

При выявлении сопутствующих проявлений геморрагического синдрома, в том числе и лежащих вне непосредственного «фокуса внимания» врачей-оториноларингологов, требуется консультация врача-гематолога. При этом отсутствие патологических изменений в лабораторных показателях коагулограммы не противоречит необходимости консультации врача-гематолога.

С учетом доступности онлайн-опросников для самостоятельного заполнения (vwdtest.com/ru) следует рассмотреть подход к скринингу на наличие геморрагического синдрома всех пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами (например, рекомендовать пациентам самостоятельно заполнить онлайн-опросник и проинформировать врача о результатах либо на этапе подготовки к операции, либо на этапе госпитализации). Это позволит уменьшить риски интра- и постоперационных кровотечений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. James P, et al. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond. *Haemophilia*. 2024;30:103–111. DOI: 10.1111/hae.14970
2. Koloskov A.V. Von Willebrand disease. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2017;19(11):43–48. (In Russian)
3. De Wee E. M. et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(10):683–692. DOI: 10.1160/TH12-04-0244
4. Kabaeva E.N. Epidemiology of hemophilia and organization of medical care for patients with hemophilia in the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(1):72–80. (In Russian)
5. Kabaeva E.N., Tsvirko D.G. Development of a method for primary screening of von Willebrand disease based on a scoring assessment of the severity of hemorrhagic manifestations based on the results of a survey of patients. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*, 2023;9(1):46–56. doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.006 (In Russian)
6. Provision of medical care to patients (adults and children) with von Willebrand disease. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 29, 2022 No. 80. Available at: <http://www.minzdrav.gov.by/upload>. (In Russian)
7. European Group on von Willebrand Disease (EUWVD), Castaman G., Goodeve A. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98:667–674. doi: 10.3324/haematol.2012.077263
8. Sidonio Jr R.F., et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2024;8(6):1405–1414. doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011742
9. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):301–325. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003264
10. Nasonex (Mometasone) – instructions for use. Registers of the unitary enterprise "Center for Expertise and Testing in Healthcare". Available at https://www.rceth.by/NDfiles/instr/2477_97_02_07_11_12_15_17_21_23_i.pdf. (accessed 07 December 2024). (In Russian)