

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.11.2024
Принята к печати 29.11.2024



EDN: MHWDGE

Контактная информация:

Поletaev Александр Владимирович,
заведующий лабораторией клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: poletaev_alexandr@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-112-118

Пятилетний опыт удаленной диагностики болезни Виллебранда в России

А.В. Поletaев¹, П.А. Жарков¹, Е.А. Серёгина^{1,2}, М.В. Дубинина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

³Общероссийская благотворительная общественная организация инвалидов «Всероссийское общество гемофилии», Москва

Качественная своевременная лабораторная диагностика является залогом успеха при уточнении причин геморрагических проявлений у детей и взрослых. Однако ввиду редкости и разнообразия конкретных патологий полный спектр лабораторных исследований может быть недоступен в отдельном регионе или лечебном учреждении. Учитывая эти ограничения, в 2019 г. стартовала программа удаленной диагностики болезни Виллебранда (БВ). Целью настоящего исследования являлась оценка результатов данной программы. В соответствии с протоколом исследования образцы периферической крови пациентов с подозрением на БВ отбирались на местах и далее после первичной пробоподготовки направлялись для анализа в лабораторию клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Коагулологический анализ образцов включал определение концентрации антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo), а также активности фактора свертывания крови VIII (FVIII). Всего с 04.11.2019 по 31.12.2023 было получено 512 замороженных образцов от 375 детей в возрасте до 18 лет (средний возраст 10 лет (1 месяц – 17 лет) и 139 взрослых пациентов (средний возраст 35 (18–72) лет) из 21 региона Российской Федерации. Ошибки преаналитического этапа были обнаружены в 42 (8,2%) пробах. Снижение активности vWF < 50% отмечено у 125 (26,6%) пациентов. Активность vWF < 30% выявлена у 52 (11,1%) пациентов, а vWF:RCo < 50% и > 30% – у 73 (15,5%). Лабораторная картина соответствовала 1-му типу БВ у 68 (54,4%) пациентов, 2-му типу – у 50 (40%) и 3-му типу – у 7 (5,6%). Снижение отношения активности FVIII к vWF:Ag выявлено у 30 (6,4%) пациентов. У 1 женщины с низким уровнем FVIII был установлен 2N тип БВ (активность связывания FVIII с vWF – 2% (нормальные значения 70–130%)). Внедрение данной программы позволило уточнить диагноз у 125 пациентов без их очного присутствия вне зависимости от места жительства, что расширяет возможности выявления БВ у пациентов, проживающих в регионах с ограниченным диагностическим потенциалом.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, дети, кровотечение, фактор, диагностика, геморрагический синдром

Поletaev A.V. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 112–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-112-118

Five-year experience in remote diagnosis of von Willebrand disease in Russia

A.V. Poletaev¹, P.A. Zharkov¹, E.A. Seregina^{1,2}, M.V. Dubinina³

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³The Russian Hemophilia Society Public Charity for the Disabled, Moscow

Accurate and timely laboratory diagnosis plays a key role in specifying the causes of hemorrhagic events both in children and adults. However, due to the rarity and diversity of some bleeding disorders, a full spectrum of laboratory testing may not be available in certain regions or hospitals. Taking into account these limitations, a programme of remote diagnosis of von Willebrand disease (VWD) was initiated in 2019. The aim of our study was to assess the results of the programme. In accordance with the study protocol, peripheral blood samples from patients suspected of VWD were collected at local healthcare facilities and, after initial sample preparation, were transferred to the Laboratory of Clinical Hemostasis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Ethical approval was not required since the study only involved the use of anonymized and generalized retrospective data obtained during routine clinical practice. Coagulation analysis included tests for von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (vWF:RCo), and factor VIII (FVIII) clotting activity. From 04 November 2019 to 31 December 2023, we received a total of 512 frozen samples from 375 children aged under 18 years (the mean age was 10 years (1 month – 17 years)) and 139 adult patients (the mean age was 35 (18–72) years) from 21 regions of the Russian Federation. Pre-analytical errors were identified in 42 (8.2%) cases. Decreased vWF activity (< 50%) was found in 125 (26.6%) patients. VWF activity < 30% was registered in 52 (11.1%) patients, while vWF:RCo < 50% and > 30% – in 73 (15.5%) cases. In 68 (54.4%) patients, laboratory findings were consistent with vWD type 1, in 50 (40%) cases testing results were indicative of vWD type 2, and 7 (5.6%) patients had vWD type 3. Thirty (6.4%) patients had decreased FVIII/vWF:Ag ratio. Type 2N VWD was found in one woman with low FVIII activity (the FVIII binding activity of VWF was 2%, normal range: 70–130%). The implementation of this programme has allowed us to specify a diagnosis in 125 patients without their in-person presence and regardless of their place of residence. This expands our possibilities of detecting VWD in patients living in regions with limited diagnostic capacity.

Key words: von Willebrand disease, children, bleeding, diagnosis, hemorrhage syndrome

Poletaev A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 112–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-112-118

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 22.11.2024

Accepted 29.11.2024

Correspondence:

Alexander V. Poletaev,

Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: poletaev_alexandr@mail.ru

Блезнь Виллебранда (БВ) является наследственной геморрагической коагулопатией, связанной с количественными или качественными изменениями молекулы фактора фон Виллебранда (vWF) [1]. Частота встречаемости БВ в популяции варьирует от 0,6 до 1,3%, некоторые исследователи указывают распространенность до 2%, однако истинная распространенность БВ не установлена [2, 3]. Расхождения в распространенности связаны с большим количеством причин, и в первую очередь со сложностью и этапностью диагностики БВ, необходимостью проведения большого количества лабораторных исследований, часть из которых могут быть недоступны. Многие лаборатории используют в рутинной практике старые, нестандартизированные методики, достоверность результатов которых подвергается большим сомнениям [4]. Строгое соблюдение правил преаналитического этапа является обязательным условием для получения достоверных результатов, поскольку исследования свертывающей системы крови являются одними из наиболее чувствительных к условиям взятия, хранения и транспортировки образцов [5]. Известны факты колебания количества vWF в зависимости от состояния пациента: стресс, патологии эндокринной системы, менструальный цикл у женщин и др. [6–8]. Изучены данные о повышении концентрации vWF с возрастом, при сохранении и даже усилении клинических проявлений кровоточивости [9]. Ранняя выявляемость БВ крайне актуальна, поскольку заболевание может протекать без выраженных проявлений в отсутствие провоцирующих факторов, появление которых приводит к развитию тяжелых жизнеугрожающих кровотечений. Ранняя постановка диагноза позволит своевременно проводить профилактические мероприятия по предупреждению осложнений. В 2019 г. Всероссийским обществом гемофилии была создана и запущена диагностическая программа, предусматривающая дистанционную диагностику БВ в регионах (Программа). Промежуточные результаты работы Программы были опубликованы ранее [10].

В данной статье мы подводим итоги работы Программы за 5 лет. Исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для включения пациентов в Программу использовался опросник, охватывающий оценку анамнестических данных проявлений кровоточивости, данных семейного анамнеза и наличия изменений в скрининговых лабораторных и коагулологических

исследованиях. При соответствии критериям включения врач-гематолог связывался по телефону горячей линии проекта с координатором Всероссийского общества гемофилии, пациент включался в Программу, после чего производились взятие образцов крови, первичная пробоподготовка и отправка биоматериала в лабораторию клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для исследования. На лабораторном этапе количественно оценивались активность vWF, антиген vWF (vWF:Ag) и активность фактора свертывания крови VIII (FVIII), результаты исследований направлялись непосредственно лечащему врачу. При необходимости проводилась совместная консультация пациента с врачами-гематологами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в том числе в рамках телемедицины.

Для максимального исключения возможных преаналитических ошибок была разработана памятка по процедурам подготовки пациента к сдаче образцов крови, взятию образцов и их первичной пробоподготовке, основанная на международных рекомендациях Института лабораторной медицины [11]. Кровь набиралась в пробирки с 3,2% (0,105–0,110M) раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. В течение не более 45 мин после взятия пробирки подвергались центрифугированию в режиме 3000 об/мин в течение 15 мин с дальнейшим отделением и переносом плазмы в чистые сухие промаркированные вторичные криопробирки. В дальнейшем образцы замораживались в морозильной камере при -20°C с последующим хранением не более 2 нед до передачи курьерской службе. Транспортировка осуществлялась в термоконтейнере с хладоэлементами при -20°C с обязательным контролем температурного режима. Доставленные образцы хранились в лаборатории не более 5 дней при температуре -70°C . Непосредственно перед проведением исследований образцы размораживались на водяной бане при 37°C с немедленным измерением показателей. Исследования выполнялись на автоматическом коагулометре ACL TOP 750 (Instrumentation laboratory, США) с использованием стандартных наборов: vWF:Ag (vWF:Ag, Instrumentation laboratory, США), ристоцетин-кофакторная активность vWF (vWF:RCo, Instrumentation laboratory, США) и активность FVIII (FVIII deficient plasma, Instrumentation laboratory, США).

Лабораторный диагноз БВ устанавливался при активности vWF < 50%. Первый тип БВ устанавливался на основании пропорционального снижения vWF:Ag и vWF:RCo < 50% в соответствии с клиническими рекомендациями с соотношением vWF:RCo/vWF:Ag > 0,7 [12, 13]. Второй тип подозревался при снижении отношения активности vWF к количеству < 0,7 (типы 2A, 2B и 2M) или снижении отношения FVIII к vWF:Ag < 0,7 (тип 2N) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за период с 04.11.2019 по 31.12.2023 в лабораторию клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева поступило 512 замороженных образцов плазмы пациентов с подозрением на БВ из 44 регионов Российской Федерации. География участников Программы представлена на *рисунке 1*.

Из поступивших на исследование образцов 375 были получены от детей в возрасте до 18 лет, средний возраст 10 лет (1 месяц – 17 лет) и 137 от взрослых, средний возраст 35 (18–72) лет.

Из поступивших в лабораторию образцов 42 (8,2%) имели различные нарушения преаналитического этапа и не были подвергнуты дальнейшему лабораторному анализу. Большая часть ошибок была допущена при взятии крови у детей до 18 лет – 25 (59,5%) образцов, 6 из которых набраны у детей до 5 лет. Наиболее частыми ошибками являлись наличие гемолиза – 17 (40,5%) образцов и сгустков в плазме – 15 (35,7%) образцов. Редкими ошибками были замороженная цельная кровь (3 образца), нарушение режима центрифугирования (3 образца), неверный выбор типа первичной пробирки (2 образца) и использование пробирок с активатором свертывания для биохимического исследования в качестве вторичных чистых сухих контейнеров (2 образца). Основные варианты преаналитических ошибок представлены на *рисунке 2*.

Преаналитические ошибки были выявлены в образцах из 11 (25%) регионов. Количество ошибок по регионам представлено в *таблице*.

Рисунок 1
Регионы-участники Программы

Figure 1
The regions participating in the program for distant diagnosis of von Willebrand disease (VWD) (Program)



До аналитического этапа было допущено 470 образцов. По результатам лабораторных исследований снижение активности vWF < 50% было выявлено у 125 пациентов (24,4% от всех направленных образцов, 26,6% образцов, подвергнутых лабораторному анализу), vWF:RCo < 30% – у 52 (11,1%), а vWF:RCo < 50%, но > 30% – у 73 (15,5%).

Среди группы взрослых пациентов с активностью vWF < 50% распределение по полу было следующим: 6 (23,1%) мужчин и 20 (76,9%) женщин. В группе детей – 46 (44,3%) мальчиков и 53 (55,7%) девочки.

Снижение vWF:Ag наблюдалось у 60 пациентов (11,7% всех направленных образцов, 12,8% образцов, подвергнутых лабораторному анализу). Концентрация vWF:Ag < 30% наблюдалась у 23 (4,9%) пациентов, в 37 (7,9%) случаях она составила < 50%, но > 30%. Нормальный уровень vWF:Ag наблюдался более чем у половины пациентов с активностью vWF < 50%.

Отношение активности vWF к антигену < 0,7 было установлено у 49 (39,2%) пациентов со снижением активности vWF < 50%.

Снижение отношения активности FVIII к vWF:Ag выявлено у 30 (6,4%) пациентов, из них 1 пациентке проведено исследование FVIII-связывающей способности vWF и подтвержден 2N тип БВ. У 4 пациентов снижение соотношения FVIII/vWF:Ag наблюдалось на фоне снижения активности и антигена vWF (*рисунок 3*).

Среди пациентов с БВ 1-му типу соответствовали 68 (54,4%) пациентов, 2-му типу – 50 (40%) и 3-му, наиболее тяжелому по клиническим проявлениям, типу – 7 (5,6%). Среди взрослых пациентов 1-й тип выявлен в 15 (57,7%) случаях, 2-й тип – в 11 (42,3%)

случаях с активностью vWF < 50%. Третий тип в группе взрослых пациентов не был выявлен. В группе детей 1-й тип был установлен у 53 (53,5%) пациентов, 2-й тип – у 39 (39,4%) и 3 тип – у 7 (7,1%) (рисунки 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из основных проблем любых лабораторных исследований системы гемостаза, особенно в условиях дистанционной диагностики, является несоблюдение преаналитического этапа лабораторного анализа. Несмотря на тщательное планирование

Рисунок 2
Основные варианты преаналитических ошибок

Figure 2
The main variants of preanalytical errors



Таблица
Количество образцов из регионов с преаналитическими нарушениями

Table
The number of samples from the regions with preanalytical errors

Регион Region	Количество образцов, n (%) The number of samples, n (%)	Образцы с нарушениями преаналитики, n (%) Samples with preanalytical errors, n (%)
№1	28 (5,5)	1 (3,6)
№2	44 (8,6)	2 (4,6)
№3	20 (3,9)	12 (60)
№4	5 (1)	2 (40)
№5	31 (6,1)	4 (12,9)
№6	25 (4,9)	3 (12)
№7	18 (3,5)	1 (5,6)
№8	16 (3,1)	7 (43,6)
№9	54 (10,6)	1 (1,9)
№10	2 (0,4)	2 (100)
№11	2 (0,4)	2 (100)

Программы и наличие памятки по взятию и первичной пробоподготовке образцов, из 512 проб, поступивших в лабораторию, 42 были с различными нарушениями. Проблемы были выявлены в 11 (25%) регионах из 44. Наиболее проблемными оказались регионы №№3, 4, 8, 10 и 11, в которых процент ошибок составлял от 40 до 100%. И если из регионов №10 и №11 было отправлено всего по 2 образца, то в регионах №3 и №8 количество образцов с нарушением преаналитики превысило 20. Потенциально 21 пациент с БВ не получил результаты лабораторных исследований, и соответственно, остался без возможного

Рисунок 3
Результаты исследования отношения активности FVIII к vWF:Ag в рамках Программы

Figure 3
The ratio between the factor VIII (FVIII) activity and vWF antigen in the patients enrolled in the Program

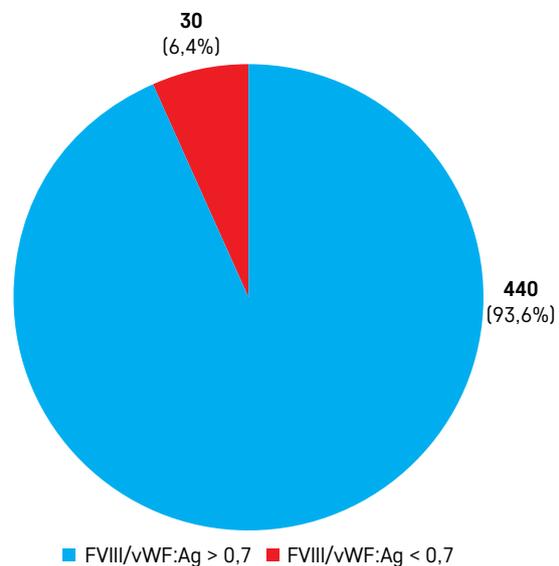
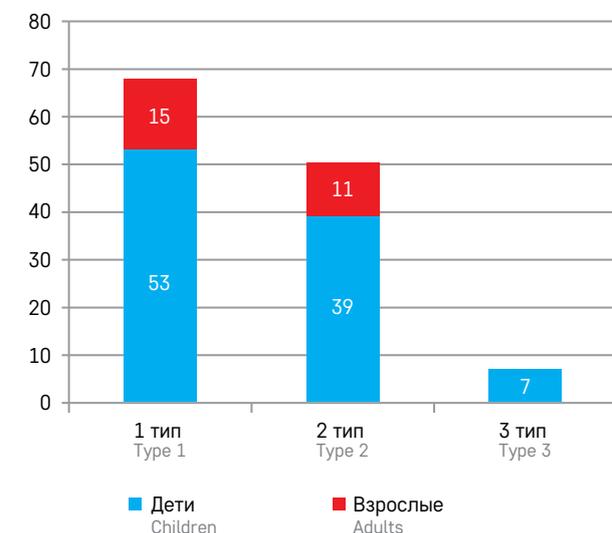


Рисунок 4
Распределение по типам БВ в зависимости от возраста пациентов с активностью vWF < 50%

Figure 4
The distribution by VWD types depending on the age of the patients with the VWF activity < 50%



диагноза. В регионах №№1, 2 и 9 доля ошибок не превышала 5%, что является общемировым допустимым уровнем [5]. Более половины ошибок (59,5%) допущены при взятии биоматериала у детей до 18 лет. Известно, что процедура венепункции у детей, особенно новорожденных, является сложной манипуляцией, требующей высокого уровня подготовки среднего медицинского персонала [14]. Сложность венозного доступа приводит к значительному увеличению преаналитических ошибок у детей по сравнению со взрослыми [15]. Самой частой ошибкой явилось наличие гемолиза (40,5% образцов), связанного с нарушением техники взятия крови у пациента либо условий центрифугирования. Гемолизированные пробы являются самой частой преаналитической ошибкой лабораторной диагностики [5, 15, 16]. Несмотря на способность большинства современных коагулометров измерять гемолизированные образцы, меняя длину волны детектирования, присутствие в образце большого количества тканевого фактора и других биологически активных веществ, влияющих на свертывание (протеазы, фосфолипиды, аденозиндифосфат), приводит к непредсказуемым изменениям результатов используемых лабораторных методик [17]. Гемолиз относится к категории «визуальных» ошибок, которые возможно детектировать еще на этапе первичной пробоподготовки образцов плазмы, и не отправлять такие пробы курьерской службой в лабораторию, а произвести повторное взятие крови у пациента с соблюдением техники забора. Таким образом, наибольшего количества преаналитических ошибок возможно было легко избежать еще до этапа транспортировки образцов, что, безусловно, вызывает недоумение. На втором месте по частоте оказались нарушения, связанные с образованием сгустков в образцах (35,7%), которое, вероятно, было связано с нарушениями холодной цепи при транспортировке. Согласно литературным данным, на втором и третьем местах по частоте преаналитических ошибок находятся неправильное наполнение пробирки – 11% (недостаточное или чрезмерное) и неправильный тип пробирки – 8% [5]. Поскольку в лабораторию поступали только вторичные пробирки с отобранной плазмой, оценить степень наполнения первичных пробирок не представлялось возможным. Неправильный тип пробирок выявлен у 4 пациентов (2 первичные и 2 вторичные пробирки). В 2 случаях в лабораторию направлены образцы замороженной цельной крови. Заморозка цельной крови, как и нарушение режима центрифугирования, недопустимы при диагностике БВ, так как приводят к высвобождению vWF из тромбоцитарных гранул, повышая исходный плазматический уровень [18, 19].

Тщательный отбор пациентов для участия в Программе способствовал детекции БВ у 26,6%

пациентов, направленных на исследование, что значительно превышает выявляемость БВ на амбулаторном этапе. Так, выявляемость БВ среди пациентов детского возраста, обратившихся за консультацией по поводу наличия клинических проявлений геморрагического синдрома, отягощенного семейного анамнеза или изменений в скрининговых коагулологических исследованиях в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2020 по 2022 г., составила всего 3,6%. Стоит отметить, что более половины пациентов с предположительным диагнозом БВ имели активность vWF > 30%, но < 50%, и у всех были клинические проявления геморрагического синдрома, что и послужило основным критерием возможной постановки диагноза согласно международным рекомендациям [13].

При первичной оценке результатов Программы наблюдалось увеличение числа пациентов со 2-м типом БВ и уменьшение пациентов с 1-м типом по сравнению с литературными данными [3]. Предполагалось, что с увеличением выборки пациентов распределение по типам будет постепенно стремиться к данным литературы, однако этого не случилось, хотя число пациентов с 1-м типом увеличилось на 4,4% по сравнению с данными первичной оценки результатов Программы и составило 54,4% [10]. Пациенты с тяжелым 3-м типом составили 5,6% всех случаев БВ, со 2-м типом – 40%. Показано, что распределение диагностированных случаев БВ за рубежом, включая Австралию, Италию, Канаду, США, Аргентину, в первую очередь представлено БВ 1-го типа (> 70% случаев БВ), 2-го типа (~20% случаев БВ), за которым следует 3-й тип (< 5% случаев БВ). Это отражает «типичное» распределение типов БВ в развивающихся странах (на примере Ирана, Китая, Индии, Индонезии, Таиланда, Малайзии) 3-й тип часто составляет большинство выявленных случаев БВ, за которыми следуют случаи 2-го и 1-го типов. Это, вероятно, отражает распределение тяжести типов БВ, при которых пациентам требуется лечение [20]. По данным ежегодного глобального опроса Всемирной федерации гемофилии от 2021 г. [21], в развитых странах за год диагностируется большая часть предполагаемого числа пациентов: например, Австралия и Канада сообщают о диагностике ~100% предполагаемого числа пациентов с нарушениями свертываемости крови. Это означает, что ~100% предполагаемого числа пациентов с нарушениями свертываемости крови доступна диагностика в этих странах. Тем не менее эти результаты входят в противоречие с данными по распространенности кровотечений по неизвестным причинам [22]. Особого интереса заслуживает группа пациентов с пограничным значением активности vWF, учитывая, что она может зависеть от многих показателей, а также

сам факт транспортировки образцов, мы считаем необходимым тщательное сопоставление клинических симптомов и результатов обследования у пациентов данной группы с возможным проведением повторного исследования, которое не должно ограничиваться лишь исключением БВ в сомнительных случаях. Напротив, в развивающихся и бедных ресурсами странах сообщается о гораздо меньшем числе пациентов, чем предполагалось (относительная гиподиагностика). В соответствии с ожидаемой схожей распространенностью гемофилии и БВ развитые страны сообщают о схожем количестве случаев этих заболеваний в опросе Всемирной федерации гемофилии. Напротив, в развивающихся странах сообщается о гораздо большем числе лиц с гемофилией, чем с БВ. Это предполагает относительный недоучет (или гиподиагностику) БВ [21].

В группе взрослых пациентов не было выявлено ни одного случая с 3-м типом БВ, который обычно выявляется в раннем детском возрасте ввиду выраженности клинических проявлений. Основное большинство – это пациенты с легкими клиническими проявлениями, среди которых 15 с 1-м типом и 11 со 2-м типом БВ. Ожидается, что три четверти взрослых пациентов составляли женщины, основным клиническим проявлением которых является меноррагия [1]. Удивительно, что одна из пациенток была направлена на диагностику БВ только в возрасте 67 лет, и только после того, как ее сыну был установлен диагноз БВ. Среди когорты пациентов детского возраста тяжелый 3-й тип установлен у 7, 2-й тип – у 39 и 1-й тип – у 53 пациентов. Возраст на момент диагностики варьировал от 1 месяца до 17 лет и, вероятно, зависел от тяжести клинических проявлений и настороженности клинициста в регионе относительно БВ.

Точное определение 2-го типа БВ требует выполнения дополнительных специализированных исследований, включающих в себя коллаген-связывающую способность vWF, FVIII-связывающую способность vWF и оценку распределения мультимерных форм, а также генетическую диагностику [3, 23]. Данные исследования не включены в Программу на текущий момент, но при необходимости могут быть проведены на базе лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая, что для лечения пациентов с БВ используется заместительная терапия концентратами vWF, на данный момент точная дифференциальная диагностика требуется для 2N типа БВ, который характеризуется нарушением связывания FVIII с vWF и клинически схож со среднетяжелой формой гемофилии А [24]. Нами были

выявлены 26 (5,5%) пациентов со снижением активности FVIII при нормальных значениях vWF:Ag. Такие пациенты нуждаются в дополнительных исследованиях – определении FVIII-связывающей способности vWF и генетическом анализе для дифференциальной диагностики с гемофилией А. Одной пациентке с подозрением на 2N тип было выполнено исследование FVIII-связывающей способности vWF, выявлено практически полное отсутствие способности vWF у нее связывать рекомбинантный FVIII. Таким образом, диагноз БВ 2N типа был подтвержден [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа является прекрасной возможностью провести исследования пациентам с подозрением на БВ на базе современной высокопрофессиональной лаборатории, что позволит в максимально короткий срок установить причину геморрагических проявлений у пациента и своевременно назначить профилактику или специфическую для конкретного типа заболевания терапию, а значит, избежать осложнений, которые могут возникать у пациентов с коагулопатиями в течение жизни. Немаловажным является тот факт, что Программа абсолютно бесплатна для пациентов, что позволяет любому гражданину России принять в ней участие. Основные проблемы связаны с достаточно высоким уровнем ошибок в отдельных регионах, для профилактики которых необходимо проводить образовательные мероприятия, направленные на обучение среднего медицинского персонала, выявление и решение проблем, связанных с оборудованием для правильной первичной пробоподготовки, кроме того, важно строгое соблюдение преаналитического этапа в лабораторной диагностике патологии системы гемостаза, в частности БВ.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность президенту Всероссийского общества гемофилии Юрию Александровичу Жулеву, а также всем медицинским работникам, принявшим участие в Программе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература / References

- Leebeek F.W.G., Eikenboom J.C.J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375 (21): 2067–80.
- Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69 (2): 454–9.
- Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., Manco-Johnson M.J., Montgomery R.R., Ortel T.L., et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14 (2): 171–232.
- Favaloro E.J., Dean E., Arunachalam S., Vong R., Mohammed S. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease using contemporary von Willebrand factor assays. *Pathology* 2022; 54 (3): 308–17.
- Lippi G., Von Meyer A., Cadamuro J., Simundic A.-M. Blood sample quality. *Diagnosis* 2019; 6 (1): 25–31.
- Timm A., Fahrrenkrug J., Jørgensen H.L., Sennels H.P., Goetze J.P. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the B ispebjerg study of diurnal variations. *Eur J Haematol* 2014; 93 (1): 48–53.
- Knol H., Kemperman R.F.J., Kluin-Nelemans H.C., Mulder A.B., Meijer K. Haemostatic variables during normal menstrual cycle: A systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107 (01): 22–9.
- Desch K.C. Regulation of plasma von Willebrand factor. *F1000Res* 2018; 7: 96.
- Sanders Y.V., Giezenaar M.A., Larosvan Gorkom B.A.P., Meijer K., van der Bom J.G., Cnossen M.H., et al. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1066–75.
- Полетаев А.В., Серегина Е.А., Федорова Д.В., Жарков П.А. Современные возможности дистанционной диагностики болезни Виллебранда у детей, проживающих на территории Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60 [Poletaev A.V., SerEGINA E.A., Fedorova D.V., Zharkov P.A. The current status of remote diagnosis of von Willebrand disease in children in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (3): 54–60. (In Russ.)].
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays (5th ed., H21-A5). 2008.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свирина П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Национальное гематологическое общество; 2018. [N.I. Zozulya, M.A. Kumsikova, E.A. Likhacheva, P.V. Svirin. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. National Society of Hematology; 2018. (In Russ.)].
- James P.D., Connell N.T., Ameer B., Di Paola J., Eikenboom J., Giraud N., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5 (1): 280–300.
- Eberl W. Diagnostic Challenges in Newborns and Infants with Coagulation Disorders. *Hamostaseologie* 2020; 40 (1): 84–7.
- Salvagno G.L., Lippi G., Bassi A., Poli G., Guidi G.C. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract* 2008; 14 (2): 351–3.
- Carraro P., Servidio G., Plebani M. Hemolyzed specimens: a reason for rejection or a clinical challenge? *Clin Chem* 2000; 46 (2): 306–7.
- Favaloro E.J., Lippi G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia* 2018; 24 (2): 198–210.
- Böhm M., Täschner S., Kretzschmar E., Gerlach R., Favaloro E.J., Scharrer I. Cold storage of citrated whole blood induces drastic time-dependent losses in factor VIII and von Willebrand factor: potential for misdiagnosis of haemophilia and von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17 (1): 39–45.
- Favaloro E.J., Soltani S., McDonald J. Potential Laboratory Misdiagnosis of Hemophilia and von Willebrand Disorder Owing to Cold Activation of Blood Samples for Testing. *Am J Clin Pathol* 2004; 122 (5): 686–92.
- Favaloro E. Von Willebrand Disease: Local Diagnosis and Management of a Globally Distributed Bleeding Disorder. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37 (5): 440–55.
- Annual Global Survey. World Federation of Hemophilia. 2021. [Electronic resource] <https://wfh.org/usa/research-and-data-collection/annual-global-survey/>. (accessed 25.11.2024).
- Mehic D., Pabinger I., Gebhart J. Investigating patients for bleeding disorders when most of the “usual” ones have been ruled out. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7 (8): 102242.
- Oliver S., Lau K.K.E., Chapman K., Favaloro E.J. Laboratory Testing for Von Willebrand Factor Multimers. *Hemostasis and Thrombosis. Methods Mol Biol* 2017; 1646: 495–511.
- Mazurier C., Goudemand J., Hilbert L., Caron C., Fressinaud E., Meyer D. Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14 (2): 337–47.