

**БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ:
КАК ЕЕ ПРЕОДОЛЕТЬ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****С.М. Маматов¹, Б.Э. Жээнбеков²**¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Кафедра госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии²Международная школа Оксфорд
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Болезнь фон Виллебранда (VWD) – генетическое заболевание кровотечения, связанное с количественными и/или качественными аномалиями фактора фон Виллебранда (VWF). Это заболевание, которое часто сталкивается с проблемами как недостаточной, так и избыточной диагностики, и часто приводит к неправильному диагнозу, что приводит к предотвратимым страданиям пациентов и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения. Эта сложная проблема обусловлена клиническим разнообразием и сложностью выявления фактора фон Виллебранда (VWF) и связанных с ним аномалий, а также настоятельной необходимостью интегрировать клинические и лабораторные данные для постановки точного диагноза, особенно в регионе Центральной Азии. Ошибки диагностики VWD действительно могут иметь серьезные последствия, потенциально приводя к повышенной заболеваемости и смертности пациентов. Чрезмерная диагностика может привести к постановке ненужного диагноза, а также потенциально подвергнуть пациентов повышенному тромботическому риску при проведении терапии.

Несмотря на достижения медицины, во всем мире, VWD часто неправильно диагностируют. В данном обзоре проблемы, с которыми сталкивались при диагностике VWD, будут рассмотрены с XIX века до наших дней, а также будут предложены пути их решения.

Ключевые слова: Болезнь фон Виллебранда, кровотечение, нарушение, аномалии, фактор фон Виллебранда (VWF), страны, диагностика.

**БОРБОР АЗИЯДАГЫ ФОН ВИЛЛЕБРАНД ООРУСУ:
АНЫ КАНТИП ЖЕҢЕБИЗ? (АДАБИЯТТАРГА СЕРЕП)****С.М. Маматов¹, Б.Э. Жээнбеков²**¹И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Госпиталдык терапия жана гематология курсу кафедрасы²Оксфорд эл аралык мектеби
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Фон Виллебранд оорусу (VWD) – Фон Виллебранд факторунун (VWF) сандык жана/же сапаттык аномалиялары менен байланышкан генетикалык кан кетүү оорусу. Бул көбүнчө диагностикалык эмес жана ашыкча диагноз коюу көйгөйлөрүнө туш болгон оору жана көп учурда туура эмес диагноз менен жыйынтыкталып, бейтаптар үчүн алдын ала турган азапка алып келет жана саламаттыкты сактоо тутумунун жүгүн жогорулатат. Бул татаал көйгөй фон Виллебранд факторунун (VWF) клиникалык көп түрдүүлүгү жана татаалдыгы жана аны менен байланышкан аномалиялар, ошондой эле так диагноз коюу үчүн клиникалык жана лабораториялык маалыматтарды тез арада интеграциялоо зарылчылыгы менен шартталган, өзгөчө Борбордук Азия чөлкөмүндө. VWD туура эмес диагностикасы чындап эле олуттуу кесепеттерге алып келиши мүмкүн, бул бейтаптардагы оорулардын жана өлүмдүн көбөйүшүнө алып келиши мүмкүн. Ашыкча диагностика керексиз диагноздорго алып келиши мүмкүн, ошондой эле бейтаптарды терапия учурунда тромбоздук тобокелдиктин жогорулашына алып келиши мүмкүн.

Ошого карабастан, VWD көп учурда бүткүл дүйнө жүзү боюнча, өзгөчө өнүгүп кележаткан өлкөлөрдө, туура эмес диагноз коюлган жана ашыкча диагноз коюлган. Бул изилдөө 19-кылымдан бүгүнкү күнгө чейин VWD диагнозу учурунда туш болгон көйгөйлөрдү камтыйт жана келечекте кантип жакшыртууну сунуштайт.

Негизги сөздөр: Фон Виллебранд оорусу (VWD), кан агуу, бузулуу, аномалиялар, Фон Виллебранд фактору (VWF), өлкөлөр, диагностика, методдор.

VON WILLEBRAND DISEASE IN CENTRAL ASIA: HOW CAN WE OVERCOME IT? (LITERATURE REVIEW)

C.M. Маматов¹, B.E. Zheenbekov²

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Department of hospital therapy with the course of hematology

²Oxford International School
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Von Willebrand disease (VWD) is a genetic bleeding disorder related to quantitative and/or qualitative abnormalities of the Von Willebrand factor (VWF). This blood disorder, which often undergoes both underdiagnosis and overdiagnosis, is frequently misdiagnosed, resulting in prevented suffering for patients and increasing the burden on the healthcare system. This complex problem is driven by the diversity and pattern of the von Willebrand factor (VWF) and related anomalies, as well as the inevitable need to integrate robust and laboratory data to arrive at an accurate diagnosis, especially in the Central Asian regions. Misdiagnosis of VWD can indeed have serious consequences, potentially leading to increased morbidity and mortality in patients. Overdiagnosis can lead to unnecessary diagnoses and also potentially expose patients to increased thrombotic risk during therapy.

Despite this, VWD is often being misdiagnosed all around the globe. This review will cover the problems faced during the diagnosis of VWD from the 19th century to the present day and suggest how to improve the situation.

Key words: Von Willebrand Disease (VWD), bleeding, disorder, abnormalities, Von Willebrand Factor (VWF), countries, diagnosis, methods.

Введение. Болезнь фон Виллебранда (VWD) – генетическое заболевание кровотечения, связанное с количественными и/или качественными аномалиями фактора фон Виллебранда (VWF) [1]. Болезнь фон Виллебранда (VWD) является распространенным наследственным нарушением кровообращения, ее точный диагноз часто неясен из-за трудностей диагностики. Это заболевание, которое часто сталкивается с проблемами как недостаточной, так и избыточной диагностики, и часто приводит к неправильному диагнозу, что приводит к предотвратимым страданиям пациентов и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения. Эта сложная проблема обусловлена разнообразием и сложностью фактора фон Виллебранда (VWF) и связанных с ним аномалий, а также настоятельной необходимостью интегрировать клинические и лабораторные данные для постановки точного диагноза, особенно в регионе Центральной Азии. К общим проблемам относятся недостаточное

понимание и знакомство с VWD как в клинической, так и в научной сферах, редкое использование стандартизированных инструментов оценки кровотечений (БАТ), трудности с доступом к полному набору лабораторных тестов, значительные проблемы на этапах до, во время и после процесса тестирования, а также недостаточная квалификация в области лабораторных тестов и интерпретации [2]. В этой статье представлены и обсуждаются истоки и ошибки, которые привели к недодиагностике, передиагностике и неправильной диагностике VWD с 1800-х годов до наших дней в Центральной Азии, поскольку население практически не осведомлено об этой теме. Имеющиеся статистические данные, а также рекомендации будут добавлены, где возможно.

Цель работы: обобщить имеющиеся литературные данные о болезни фон Виллебранда, раскрыть проблемы диагностики и наметить пути их решения.

Материалы и методы. Для изучения данной проблемы, мы провели литературный обзор научных трудов за последние 20 лет по проблеме наследственных нарушений кровообращения. Для данного анализа мы использовали статьи, содержащие доказательную, экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся генетически детерминированных нарушений кровообращения, в частности, болезни фон Виллебранда.

Классификация Болезни Виллебранда.

VWD возникает в результате количественной или качественной недостаточности плазменного белка - фактора фон Виллебранда (VWF) [3]. VWF – сложный и крупный белок, играет жизненно важную роль как в первичном, так и во вторичном гемостазе [4]. Высокомолекулярные мультивымеры VWF способствуют адгезии тромбоцитов при повреждении сосудов в первичном гемостазе, связываясь с соединительной тканью и тромбоцитами. VWF действует как шаперон для фактора свертывания крови VIII (FVIII) во вторичном гемостазе, связываясь с ним и стабилизируя его в циркуляции [4]. Многофункциональная природа VWF объясняет клиническую гетерогенность и вариации риска кровотечений при VWD, способствуя диагностическим проблемам [5].

VWD наследуется аутосомно и является результатом мутаций в VWF, расположенном в 12p13.3 и состоящем из 52 экзонов [6]. Приблизительное расположение экзонов коррелирует с местами связывания белка VWF и ассоциированными дефектами. Большинство мутаций при VWD являются миссенс-мутациями с различной пенетрантностью, особенно при VWD 1-го типа [4].

VWD делятся на три основных типа (табл. 1) [7]. Тип 1 указывает на легкое или умеренное снижение функционально нормального VWF, тип 2 включает экспрессию функционально аномального VWF, а тип 3 означает (почти) полное отсутствие VWF [4]. Выявленные случаи VWD преимущественно относятся к типу 1 (65-80%), а типы 2 и 3 составляют 20-35% и <1%, соответственно [8]. Был предложен потенциальный подтип, VWD типа 1C. В отличие от классического VWD типа 1, при VWD типа 1C клиренс VWF значительно повышен, что приводит к низкому уровню VWF и преувеличенной, но кратковременной реакции на десмопрессин [9]. VWD типа 2 далее классифицируется на четыре "подтипа" (2A, 2B, 2M, 2N) на основании функциональных дефектов [10]. Дополнительный дефект, влияющий на тромбоцитарный рецептор для VWF, гликопротеин Ib (GPIb), называется тромбоцитарным типом (PT-) VWD.

Таблица 1 – Основные типы VWD [7]

Table 1 Classification of von Willebrand's disease ^a			
Revised type	Characteristic features	Previous type	Reference
1	Partial quantitative deficiency of vWF	I	8
		I platelet normal	38
		I platelet low	38
		IA	38, 104
		I-1, I-2, I-3	37
		IIA	10
2A	Qualitative variants with decreased platelet function associated with the loss of high-molecular-weight vWF multimers	IIA-1, IIA-2, IIA-3	37
		IB	104
		I platelet discordant	37
		IIC through II-1	105–111
2M	Qualitative variants with decreased platelet function but preservation of high-molecular-weight vWF multimers	B	112
		Vicenza	86
		IC	113
		ID	114
2B	Qualitative variants with increased affinity for the platelet GPIb/IX complex	IIB	10
		I New York	115
		Malmö	116
2N	Qualitative variants with decreased binding of factor VII	Normandy	117
3	Total absence of detectable vWF with markedly reduced factor VIII	III	118

^avWF, von Willebrand's disease; GPIb/IX, glycoproteins Ib/IX.

Клинические проявления VWD варьируются из-за разнообразной природы заболевания [11,12]. Внутрикжные кровотечения являются основной ассоциацией с VWD, хотя существуют и более тяжелые формы кровотечений, которые приводят к заметной заболеваемости и

смертности [2,13]. Кровотечения могут проявляться как спонтанно или как слегка спровоцированные синяки, повышенная кровоточивость из мелких ран, кровоточивость десен, эпистаксис, меноррагия и кровотечения из желудочно-кишечного тракта [14]. Место

кровотечения также может меняться в зависимости от возраста пациента: в старших возрастных группах отмечается повышенная частота желудочно-кишечных кровотечений [15]. Помимо спонтанных кровотечений, у пациентов с VWD также наблюдаются кровотечения после инвазивных процедур, таких как хирургические вмешательства или удаление зубов, и во время гемостатических испытаний, таких как роды или травмы [6,16]. Спектр тяжести VWD простирается от крайне легкого до спонтанных кровотечений, включающих кровотечения из мышц и суставов.

Как следует из таблицы 1, VWD типа 1 характеризуется спектром клинических проявлений, от легких до тяжелых, при этом фенотип кровотечения тесно связан с уровнем VWF в плазме крови. Тип 3 представляет собой наиболее тяжелый фенотип VWD, который иногда сравнивают с умеренной или сильной гемофилией А. Проявления типов 2А и 2М связаны с количеством и функциональностью

VWF. VWD типов 2В и 2N обычно проявляется как умеренный или тяжелый фенотип кровотечения. При типе 2N также могут наблюдаться кровотечения из суставов или мочевыводящих путей, что напоминает фенотипическое сходство с легкой и умеренной гемофилией А.

Оценка анамнеза кровотечения - важнейший первый шаг в анализе подозрения на склонность к кровотечению, а лабораторное обследование начинается только после соответствующего клинического подозрения [11]. Определение тяжести диатеза кровотечения предполагает учет частоты событий кровотечения и возраста начала [14]. Для определения и количественной оценки фенотипа кровоточивости пациента следует использовать различные инструменты, такие как инструмент оценки кровоточивости (ВАТ) Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [17]. Эти инструменты поддерживают клиническое подозрение на диагноз VWD (табл. 2) [18].

Таблица 2 – Инструменты и симптомы, подтверждающие клиническое подозрение на диагноз БВ [18]

Symptoms (Up to Time of Diagnosis)	Score				
	0 ⁵	1 ⁵	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	>5/year or >10 minutes	Consultation only*	Packing/cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	≥5 bruises of >1 cm in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous haematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	>5/year or >10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Gastro intestinal bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	≤25% of all procedures, no intervention**	>25% of all procedures, no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	≤25% of all procedures, no intervention**	>25% of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or Changing pads > every 2 hours or Clot and flooding or PBAC score >100*	Time off work/school >2/year or Antifibrinolytics/hormonal/iron therapy	Combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or Present since menarche and >12 months	Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin or Dilatation and curettage or endometrial ablation or hysterectomy
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or Use of syntocin or Lochia >6 weeks	Iron therapy or Antifibrinolytics	Blood transfusion, replacement therapy ^{^^} or desmopressin or Examination under anaesthesia and/or uterine balloon/package to tamponade uterus	Any procedure requiring critical care or surgical intervention (eg hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
Muscle haematomas	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy ^{^^}	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy ^{^^}	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never			Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleeding [^]	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy ^{^^} or desmopressin

Частота и тяжесть кровотечений зависят от множества факторов, которые требуют тщательной оценки во избежание диагностических ошибок. Важнейшими факторами диагностики являются возраст, пол, сопутствующие заболевания, семейный анамнез

кровоточающего диатеза и диетические факторы (включая относительное потребление витамина С). Кроме того, необходимо выяснить, принимает ли пациент антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты, а также нераскрытые безрецептурные или растительные

средства, такие как глюкозамин, гинкго, чеснок, женьшень, рыбий жир, масло примулы, эхинацея, донг-куай или лихорадка. Эти вещества могут влиять на гемостаз и, как следствие, повышать риск кровотечений [1,16].

Ошибочный диагноз, гипердиагностика и недодиагностика. Сложность и разнообразие тестов, необходимых для точной диагностики VWD, делают его склонным к частым случаям недодиагностики, неправильной диагностики или гипердиагностики. В таблице 3 приведены результаты нескольких статей и исследований.

Гипердиагностика. Обширные описания в медицинской литературе часто указывают на гипердиагностику. Этот феномен часто определяет проблемы, которым не суждено причинить вред, или приводит к чрезмерной медикализации нормальных физиологических процессов из-за более широкого определения болезни [2,19]. Легкие симптомы кровотечения, такие как слизистое кровотечение во время стоматологических процедур, эпистаксис или меноррагия, могут восприниматься как обычные аспекты повседневной жизни и часто признаются широкой общественностью [8]. Эти симптомы могут способствовать гипердиагностике VWD [6]. В многочисленных случаях настоящая гемостатическая проблема может никогда не встречаться, что приводит к тому, что люди характеризуются как фон Виллебранд-подобные кровотечения без проведения подтверждающих лабораторных тестов. Очень важно задавать целенаправленные вопросы, чтобы отличить нормальное кровотечение от ненормального, и использовать подходящий инструмент для оценки кровотечения. Это становится особенно важным в случаях, когда в семейном анамнезе есть VWD, но у людей наблюдается нормальный фенотип кровотечения, поэтому они не соответствуют диагностическим критериям VWD.

У людей, проходящих лабораторные исследования, многочисленные факторы, включая зависимость от лабораторных референсных диапазонов, внешнее влияние на уровень VWF в плазме (например, система ABO) и современная высокая доступность лабораторных тестов, могут способствовать гипердиагностике VWD. Кроме того, лаборатории, не проводящие комплексных исследований, могут иногда неверно интерпретировать результаты, что усугубляется недавними изменениями в используемых методах тестирования [6,19]. У людей с О-группой крови уровень VWF в плазме может быть на 25 % ниже, чем у людей без О-группы, что потенциально приводит к повышению вероятности ошибочного

диагноза VWD [20]. Кроме того, преаналитические факторы, такие как недостаточный сбор анамнеза, также могут играть роль в гипердиагностике. Тщательный сбор анамнеза считается одним из наиболее эффективных скрининговых тестов для оценки риска кровотечений [18]. Такие проблемы, как переполненные пробирки для сбора материала, загрязнение антикоагулянтами, высокий уровень гематокрита, использование образцов плазмы или сыворотки с ЭДТА, могут привести к ложному снижению уровня VWF и/или его активности. Дополнительные факторы рекомендуется избегать, поскольку они могут повлиять на анализ VWF [21].

Чрезмерная диагностика может привести к увеличению страданий и заболеваемости пациентов, а также нагрузки на систему здравоохранения. Это может привести к постановке ненужного диагноза, а также потенциально подвергнуть пациентов повышенному тромботическому риску при проведении терапии.

Недодиагностика. Недодиагностика VWD также вызывает беспокойство и может быть обусловлена недостаточным распознаванием клинического фенотипа VWD или общей неосведомленностью о VWD, что приводит к отказу от проведения соответствующих диагностических исследований для выявления VWD. Слабый фенотип кровоточивости, как при VWD 1 типа у мужчин, может остаться незамеченным, особенно если гемостатические проблемы были ограничены, например, операции, стоматологические вмешательства или травмы. Если у женщин наблюдаются обильные маточные кровотечения, тест на VWD может не рассматриваться, поскольку меноррагия может быть не сразу распознана как симптом нарушения кровообращения. Значительная биологическая вариабельность уровней и активности VWF увеличивает диагностическую неопределенность VWD, особенно при типе 1 и типе 2. Преходящее повышение уровня VWF может происходить как реактив острой фазы при воспалительных заболеваниях. Повышение уровня также может быть связано с увеличением адреналина при физической нагрузке или других физиологических стрессах, недавним употреблением кофеина и колебаниями уровня половых гормонов, например, во время беременности, приема оральных контрацептивов и менструации [22,23]. Уровень VWF достигает своего минимума на 1-4 день менструального цикла. Рекомендуется проводить тестирование в эту фазу менструации, когда уровень VWF находится на своем минимуме и гормональные

эффекты менее склонны повышать его, чтобы предотвратить недодиагностику VWD [24]. Кроме того, такие факторы, как возраст и группа крови, также имеют большое значение. Недоучет этих факторов может привести к недодиагностике VWD, особенно если лабораторные исследования не повторяются или проводятся в неподходящее время, а также если они не соотносятся с клинической историей кровотечений пациента.

Проблемы, связанные с целостностью тестовых образцов на преаналитическом этапе, также являются критическими факторами, способствующими пропуску диагноза VWD. Переполненная пробирка для коагуляции может привести к недостаточному перемешиванию, что приведет к частичному свертыванию и ложному повышению уровня FVIII [25]. Чрезмерные задержки в тестировании с застоём образца могут привести к укорочению рутинного APTT и активации фактора, что приведет к ложному повышению уровня. Правильный забор крови в цитратную пробирку, заполненную до нужного уровня, а также своевременная обработка и транспортировка образцов имеют решающее значение для предотвращения проблем, связанных с целостностью образца [25].

Аналитические проблемы в лаборатории также могут способствовать недостаточной диагностике VWD. Использование неподходящих скрининговых тестов или неадекватной панели тестов, или слишком ограниченной, является общепризнанной проблемой [6,25]. Использование в качестве скрининговых тестов только VWF: Ag и высоко вариабельного классического VWF: RCo при исключении VWF: CB, что является общепринятой мировой практикой, может привести к недооценке диагноза VWD, особенно в случаях VWD 2 типа [26]. Наличие приобретенных антител, таких как ревматоидный фактор, парапротеины и человеческие антимышьиные антитела (НАМА), может привести к ложнонормальным результатам лабораторных тестов, особенно при использовании некоторых методов анализа. Этот эффект особенно заметен в иммунных анализах, таких как иммуногурбидиметрический анализ на основе латекса (LIA), часто используемый при исследовании VWD [25]. Отказ от использования наиболее чувствительных методик может быть проблематичным. Использование анализа VWF: Ag с более низкой чувствительностью может привести к недодиагностике VWD 3-го типа, поскольку он может показывать ложно высокие уровни VWF. Новая технология хемилюминесцентного латексного иммуноферментного анализа (CLIA) для

измерения активности кофактора ристоцетина с использованием не тромбоцитарного рекомбинантного рецептора GPIb (VWF: GPIbR) продемонстрировала превосходную чувствительность и снижение вариабельности по сравнению с другими методами. В современных руководствах по заболеваниям кроветворения этот метод рекомендован к использованию вместо традиционных методов исследования VWF: RCo. [27,28,29]. Недодиагностика VWD действительно может иметь серьезные последствия, потенциально приводя к повышенной заболеваемости и смертности пациентов. Нераспознавание VWD может привести к повышенному риску некорригированного кровотечения во время гемостатических испытаний, включая хирургические процедуры. Недооценка VWD может способствовать постоянной предотвратимой заболеваемости пациентов, особенно тех, кто сталкивается с чрезмерными маточными кровотечениями. Более того, недодиагностика может привести к тому, что члены семьи, страдающие подобным заболеванием, будут находиться под наблюдением, учитывая различную экспрессивность и пенетрантность генов, кодирующих VWF. Это также может привести к упущению возможностей для консультирования пациенток перед беременностью [8]. Недооценка VWD также приводит к неправильной диагностике или ошибочному диагнозу других расстройств кровообращения, что может привести к тому, что пациентки будут получать неправильное лечение.

Ошибочный диагноз. Преаналитические и аналитические проблемы, способствующие недодиагностике VWD, могут также привести к ошибочной диагностике нарушений кровообращения. Недостаточные знания о различных типах VWD, неправильная интерпретация результатов лабораторных исследований, а также несоответствующие или ограниченные панели тестов могут привести к ошибочной классификации качественных типов VWD (VWD типа 2) как VWD типа 1 [6]. Одна из распространенных проблем связана с преаналитическими ошибками, включая неадекватно смешанную оттаявшую или отфильтрованную плазму, или сыворотку, которые могут способствовать ошибочной классификации ложного фенотипа VWD. Этот вопрос особенно проблематичен и часто приводит к ошибочной диагностике VWD 1-го типа как VWD 2-го типа. Кроме того, аналитические проблемы, возникающие из-за приобретенных антител, приводят к ложному нормальному результату VWF: Ag в тестах LIA в

сочетании с анализом на низкую активность, что может привести к ошибочному диагнозу VWD типа 2 в случаях, первоначально классифицированных как VWD типа 1 [6].

VWD может быть ошибочно диагностирована как совершенно другое заболевание кровотечения. Несмотря на большую распространенность VWD, она часто остается менее известной врачам, чем гемофилия. Такое незнание может привести к пропуску специфических тестов на VWD, в результате чего некоторые типы VWD могут быть ошибочно идентифицированы как гемофилия А. Если тестирование на VWD полностью пропущено, пациенту с тяжелым VWD типа 3 может быть случайно поставлен диагноз гемофилии А из-за общей характеристики низкой активности FVIII при обоих заболеваниях. Эту потенциальную ошибку классификации следует особенно учитывать в случаях, когда в семейном анамнезе нет тяжелой гемофилии А [13].

Даже если проводится ограниченный набор скрининговых тестов на VWD, отсутствие анализа на связывание FVIII при обнаружении низкой активности FVIII может привести к ошибочной диагностике VWD типа 2N как гемофилии А. Для точной диагностики VWD типа 2N требуется анализ на связывание VWF: FVIII или генетическое тестирование. Ошибочная идентификация VWD как гемофилии А имеет значительные неблагоприятные клинические последствия, поскольку введение рекомбинантных препаратов FVIII, не содержащих VWF, не позволит эффективно устранить диатез кровотечения у пациентов с тяжелой формой VWD. Такой неправильный диагноз может также создавать проблемы при генетическом консультировании и консультировании перед беременностью, учитывая аутосомное наследование VWD и X-сцепленное наследование гемофилии А [2].

Возможна и ошибочная диагностика VWD, при которой рассматриваются такие заболевания,

как иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или наследственное нарушение функции тромбоцитов, особенно при VWD типа 2B, ассоциированном с тромбоцитопенией. Очень важно рассматривать VWD в качестве потенциального диагноза, когда у пациента наблюдается тромбоцитопения или аномальная функция тромбоцитов, в основном при наличии семейного или длительного личного анамнеза с фенотипом кровотечения. Точный диагноз имеет первостепенное значение для предотвращения ненужного и потенциально вредного лечения, такого как иммуносупрессия, спленэктомия и переливание тромбоцитов.

Кроме того, VWD типа 2B и PT-VWD можно спутать. В таких случаях проведение RIPA-теста с исследованием смешивания может помочь определить правильный тип, а также может потребоваться генетическое тестирование VWF и GPIb (табл. 3). Возможна и ошибочная диагностика VWD, при которой рассматриваются такие заболевания, как иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или наследственное нарушение функции тромбоцитов, особенно при VWD типа 2B, ассоциированном с тромбоцитопенией. Очень важно рассматривать VWD в качестве потенциального диагноза, когда у пациента наблюдается тромбоцитопения или аномальная функция тромбоцитов, в основном при наличии семейного или длительного личного анамнеза с фенотипом кровотечения. Точный диагноз имеет первостепенное значение для предотвращения ненужного и потенциально вредного лечения, такого как иммуносупрессия, спленэктомия и переливание тромбоцитов.

Кроме того, VWD типа 2B и PT-VWD можно спутать. В таких случаях проведение RIPA-теста с исследованием смешивания может помочь определить правильный тип, а также может потребоваться генетическое тестирование VWF и GPIb (табл. 3).

Таблица 3 – Анализ некоторых исследований об ошибочном диагнозе болезни фон Виллебранда [2]

	Examples	Overcoming Errors
Over diagnosis	Mild bleeding symptoms with no confirmatory laboratory investigations Inadequate clinical correlation of laboratory results	Correlation of laboratory and clinical data Accurate clinical history taking
	Extraneous influences to plasma VWF levels (group O blood group, exercise, pregnancy)	Correlation of laboratory and clinical data Accurate clinical history taking Repeating VWD laboratory testing prior clinical decisions are made
	Incorrect laboratory reference ranges	Establishing laboratory-specific reference ranges that are clinically relevant
	Pre-analytical sample issues – overfilled collection tubes, contamination with anticoagulants, high haematocrits, EDTA plasma/serum samples, excessive heating of samples, delay in laboratory processing, pneumatic tube systems	Minimising pre-analytical sample issues Repeating VWD laboratory testing prior clinical decisions are made
	A lack of expertise in laboratory testing and interpretation	Utilising a laboratory with experience in VWD testing with well-studied reference ranges Improved education of laboratory scientists and medical practitioners on VWD and its laboratory investigation

Under diagnosis	Lack of awareness and familiarity with VWD clinical phenotype	Improved education of medical practitioners on VWD
	Extraneous influences to plasma VWF levels (Non-group O blood groups, exercise, pregnancy, African ancestry, older age) High biological variability of VWF levels and activity (acute phase reactant, adrenalin associated with physiological stressors, sex hormone changes in pregnancy/oral contraception/menstruation, nicotine/caffeine exposure, medications such as NSAIDs, previous/current thromboembolic disease)	Thorough clinical evaluation of patients with bleeding complaints
	Pre-analytical sample issues – overfilled coagulation tubes with inadequate mixing and partial clotting, excessive delays in sample testing causing sample stasis, improper collection tubes	Blood collection is undertaken appropriately in a citrate tube filled to the correct level Samples processed and transported in a timely manner without overheating Repeating VWD laboratory testing prior clinical decisions are made
	Utilising inappropriate screening tests/test panels or a panel that is too restricted	Utilising the best methodologies available and a broad gamut of tests
	Analytical issues secondary to acquired antibodies (eg rheumatoid factor, paraproteins, human anti-mouse antibodies or HAMA)	Recognizing affected patients Recognizing effect of specific acquired antibodies on specific diagnostic assay Improved education to assist laboratories to consider these issues when performing diagnostic testing and reporting results
	A lack of expertise in laboratory testing and interpretation	Improved education of laboratory scientists and medical practitioners on VWD and its laboratory investigation
Incorrect diagnosis	Lack of awareness and familiarity with VWD clinical phenotype and what abnormal bleeding symptoms are	Improved education of medical practitioners on VWD and what constitutes an abnormal bleeding phenotype
	Misinterpretation of laboratory results	Complete clinical assessment of patients and correlation with laboratory results
	Use of inappropriate or restrictive test panels	Utilising the best methodologies available and a broad gamut of tests
	Pre-analytical errors including use of poorly mixed thawed plasma, filtered plasma or serum	Blood collection is undertaken appropriately in a citrate tube filled to the correct level Samples processed and transported in a timely manner without overheating Repeating VWD laboratory testing prior clinical decisions are made
	Analytical issues secondary to acquired antibodies (eg rheumatoid factor, paraproteins, human anti-mouse antibodies or HAMA)	Recognizing affected patients Recognizing effect of specific acquired antibodies on specific diagnostic assay Improved education to assist laboratories to consider these issues when performing diagnostic testing and reporting results
	A lack of expertise in laboratory testing and interpretation	Improved education of laboratory scientists and medical practitioners on VWD and its laboratory investigation

Попытки Стран Центральной Азии преодолеть болезнь Виллебранда. К сожалению, в странах Центральной Азии недостаточно собранных данных и проведенных исследований, поэтому назвать примерное количество людей, страдающих от ВСД, очень сложно. Тем не менее, мы попытались найти любую релевантную информацию по этой теме [30,31].

В период с ноября 2015 года по апрель 2016 года ЕНС разработал и разослал анкету 45 национальным организациям пациентов с гемофилией со всей Европы и за ее пределами. Ответы были получены из 37 стран, включая страны, впервые участвующие в опросе, Эстонию, Грузию, Израиль, Кыргызстан, Черногорию и Норвегию [5].

С 2008 года экспертная группа из числа гематологов детских и взрослых ЛПУ МЗ КР сотрудничают со Всемирной федерацией гемофилии (Канада), в результате чего удалось добиться организации двух основополагающих принципов организации медицинской помощи для пациентов с наследственными коагулопатиями (гемофилия А и В, болезнь Вильдебранда) в Кыргызстане. Во-первых, внедрение модели мультидисциплинарной медицинской помощи в виде Центров лечения гемофилии, где проводятся комплексное медицинское обслуживание пациентов с гемофилией, а также болезнью Вильдебранда и других редких форм

коагулопатий. Во-вторых, организован закуп лекарственных средств в виде концентратов факторов свертывания крови (факторы VIII, IX, Виллебранда) по линии государственного бюджета для проведения заместительной терапии.

В последующие годы Кыргызстан активно участвовал в этом опросе и пытался проводить политику, направленную на решение проблемы во время лечения. Однако в общей сложности 29 стран имеют национальный регистр пациентов, а восемь стран - нет. К странам, в которых пока нет регистра, относятся Эстония, Кыргызстан, Литва, Македония, Нидерланды, Португалия, Швеция и Украина [5]. Как мы видим, хотя Кыргызстан и пытался улучшить ситуацию и обрести стабильность, некоторые проблемы не позволяют ему это сделать. Четыре страны, а именно Армения, Эстония, Кыргызстан и Черногория, сообщили об отсутствии центров комплексной помощи (ЦКП) и центров лечения гемофилии (ЦЛГ). Определения ЦКП и ЦЛГ в данном контексте соответствуют концепциям, разработанным Европейской сетью по гемофилии (EUFANET) [5]. В целом, исследования и информация по этой теме практически отсутствуют, поскольку жители Центральной Азии мало осведомлены о болезни фон Виллебранда и ее последствиях.

Чтобы предотвратить недодиагностику, гипердиагностику и неправильную диагностику

болезни фон Виллебранда (БВБ), крайне важно решить три основных вопроса:

Кто должен проходить тестирование на VWD? Проведение теста на болезнь фон Виллебранда (VWD) необходимо, но к нему следует подходить с осторожностью, чтобы избежать недодиагностики и ошибочного диагноза этого распространенного наследственного заболевания. Хотя очень важно включить VWD в число возможных диагнозов, не менее важно воздержаться от огульного тестирования без оценки предтестовой вероятности заболевания. Тестирование в ситуациях с низкой претестовой вероятностью, особенно в сочетании с неадекватной панелью тестов и проблемами с преаналитическими образцами, может привести к неточному диагнозу, что приведет к гипердиагностике и ошибочному диагнозу, а также к значительной заболеваемости пациентов. Тестирование на VWD рекомендуется людям с примечательной историей кровотечений, а не незначительных инцидентов, людям с семейной историей значительных кровотечений или известным VWD, а также пациентам с лабораторными отклонениями, такими как легкая необъяснимая тромбоцитопения, слегка удлиненное активированное частичное тромбопластиновое время (APTT) или очевидный дефицит фактора VIII [2].

Как следует проводить тестирование на VWD? Невозможно переоценить важность

тщательного анализа с использованием самых современных методик. Для понимания потенциальных трудностей и тщательности диагностической процедуры очень важно иметь фундаментальное представление о тестах и методах, используемых местными лабораториями [2].

Как гарантировать точную интерпретацию результатов теста VWD? Проверка первоначальных результатов теста VWD путем проведения повторных исследований на свежем образце имеет решающее значение. Тестирование на VWD должно дополнять комплексное обследование, включающее полный анализ крови, исследование свертываемости и анализ группы крови (табл. 4). При интерпретации результатов следует учитывать такие факторы, как прием антикоагулянтов, гормональная терапия, беременность и другие физиологические стрессы, а время проведения тестирования должно быть выбрано таким образом, чтобы минимизировать их влияние. Использование результатов исследования десмопрессина может дать дополнительную поддержку в диагностике. Корреляция между клиническим фенотипом и историей кровотечений крайне важна для постановки точного диагноза. Кроме того, семейные исследования могут служить ценным дополнением, особенно при распутывании дифференциальных диагнозов, таких как приобретенные нарушения кровообращения и X-сцепленные гемофилии [2].

Таблица 4 – Тестирование на VWD

Investigation	Purpose
FBC + blood film	Platelet deficiencies Morphological changes
PT/APTT/fibrinogen	Screen of factor deficiencies
Blood group	To check for group O
FVIII VWF:Ag VWF:RCo or VWF:GPIbR (or VWF:GPIbM) VWF:CB	Initial screen for VWD
DDAVP Challenge VWF:FVIIIb Platelet aggregometry - RIPA Multimer assays	Extended testing for VWD: Type 1C VWD, Type 2N VWD 2A vs 2B vs PT-VWD
Genetic studies	Confirmatory testing: Type 2A, 2B, 2M, 2N, PT-VWD, Type 3 VWD
1-hour and 4-hour desmopressin trial	Type 1C VWD

Еще один момент - убедить исследователей в развивающихся странах помочь в организации исследований и сборе данных, чтобы найти соответствующие проблемы в разных странах, особенно в развивающихся, например, в странах Центральной Азии.

Заключение. Болезнь фон Виллебранда (БВГ) - сложное и разнообразное заболевание, представляющее значительные диагностические трудности и приводящее к заметным неточностям. Эта сложность способствует причинению вреда пациентам, которого можно было бы избежать,

включая неадекватное тестирование, гипердиагностику, недодиагностику и недостаточное лечение. Для повышения точности диагностики VWD крайне важно применять системный подход, тщательно рассматривать возможные дифференциальные диагнозы, учитывать точные клинические и лабораторные признаки и повторять тесты, чтобы свести к минимуму ошибки перед анализом. Для уменьшения этих ошибок стратегии включают повышение уровня образования медицинских работников и персонала лабораторий в отношении

VWD, внедрение рутинного использования валидированных БАТ, применение широкого спектра лабораторных исследований на основе стандартизированного протокола и повторение тестов, чтобы свести к минимуму ошибки перед фактическим анализом. В статье также даны

рекомендации по надлежащему отбору пациентов для тестирования на VWD, протоколам лабораторных исследований на VWD и обеспечению точной интерпретации результатов тестов в соответствующем клиническом контексте.

Литература

1. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Seminars in hematology*. 2006;43(1 Suppl 1):S48-S58. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.11.003>
2. Colonne CK, Reardon B, Curnow J, Favaloro EJ. Why is Misdiagnosis of von Willebrand Disease Still Prevalent and How Can We Overcome It? A Focus on Clinical Considerations and Recommendations. *J Blood Med*. 2021;12:755-768. Published 2021 Aug 17. <https://doi.org/10.2147/JBM.S266791>
3. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987 Feb;69(2):454-9.
4. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill GH, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103-2114. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>
5. Mahony BO, Savini L, Hara JO, Bok A. Haemophilia care in Europe - A survey of 37 countries. *Haemophilia*. 2017;23(4):e259-e266. <https://doi.org/10.1111/hae.13263>
6. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology*. 2016;48(4):303-318. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.03.001>
7. Ewenstein BM. Von Willebrand's Disease. *Annual Review of Medicine*. 1997;48:525-542. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.525>
8. Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013;122(23):3735-3740. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-498303>
9. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(13):2029-2037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-528398>
10. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98(5):667-674. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.077263>
11. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):449-460. <https://doi.org/10.1111/jth.13243>
12. Lillicrap D, James P. Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. *Treatment of Hemophilia*. World Federation of Hemophilia; 2009. 47. 8 p. Available from: <https://www.hfq.org.au/HFA/media/Documents/von%20Willebrand%20Disorder/Intro-to-VWD-2009.pdf>
13. Bolton-Maggs PH, Lillicrap D, Goudemand J, Berntorp E. von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl s3):56-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01713.x>
14. Siboni S, Biguzzi E, Caiani V, Mistretta C, Bucciarelli P, Peyvandi F. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016;22(4):564-569. <https://doi.org/10.1111/hae.12900>
15. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al.; WiN study group. Von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1066-1075. <https://doi.org/10.1111/jth.12586>
16. Abebe W. Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues. *EPMA J*. 2019;10(1):51-64. <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0158-2>
17. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021;5(1):301-325. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>
18. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063-2065. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x>

19. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O'Sullivan JW, Aronson JK, Woloshin S. Overdiagnosis: what it is and isn't. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(1):1–3. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110886>
20. Castaman G, Montgomery RR, Meschengieser SS, Haberichter SL, Woods AI, Lazzari MA. von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5(5):67–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02296.x>
21. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J.* 2016;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0123-z>
22. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5–6):409–414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
23. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(3):269–276. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1222605>
24. Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1345–1351. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.035>
25. Favaloro EJ, Lippi G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2018;24(2):198–210. <https://doi.org/10.1111/hae.13396>
26. Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring M, Duncan E, Mohammed S, Sioufi J, et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thromb Res.* 2014;134(2):393–403. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.020>
27. Verfaillie CJ, De Witte E, Devreese KM. Validation of a new panel of automated chemiluminescence assays for von Willebrand factor antigen and activity in the screening for von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(5):555–565. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12087>
28. Cabrera N, Moret A, Caunedo P, Cid AR, Vila V, España F, et al. Comparison of a new chemiluminescent immunoassay for von Willebrand factor activity with the ristocetin cofactor-induced platelet agglutination method. *Haemophilia.* 2013;19(6):920–925. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23730809. <https://doi.org/10.1111/hae.12203>
29. de Maistre E, Volot F, Mourey G, Aho LS, Ternisien C, Briquel ME, et al. Performance of two new automated assays for measuring von Willebrand activity: hemosIL AcuStar and innovance. *ThrombHaemost.* 2014;112(4):825–830. <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0108>
30. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey. 2017. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf>
31. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey. 2018. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>

Для цитирования

Маматов С.М., Жээнбеков Б.Э. Болезнь фон Виллебранда в Центральной Азии: как ее преодолеть? (обзор литературы). *Евразийский журнал здравоохранения.* 2024;2:42–52. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2024-2-42>

Сведения об авторах

Маматов Сагынали Мурзаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: s.480077@mail.com

Жээнбеков Баймир Эдильевич – учащийся Международной Школы Оксфорд, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: baiemirjeenbekov@gmail.com