

Руководство ASH ISTH NHF WFH (2021) по диагностике болезни Виллебранда

Paula D. James,¹ Nathan T. Connell,² Barbara Ameer,^{3,4} Jorge Di Paola,⁵ Jeroen Eikenboom,⁶ Nicolas Giraud,⁷ Sandra Haberichter,⁸ Vicki Jacobs-Pratt,⁹ Barbara Konkle,^{10,11} Claire McLintock,¹² Simon McRae,¹³ Robert R. Montgomery,¹⁴ James S. O'Donnell,¹⁵ Nikole Scappe,¹⁶ Robert Sidonio Jr,¹⁷ Veronica H. Flood,^{14,18} Nedaa Husainat,¹⁹ Mohamad A. Kalot,¹⁹ and Reem A. Mustafa¹⁹

¹Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada; ²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ³Pharmacology Consulting, Princeton Junction, NJ; ⁴Rutgers–Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; ⁵Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO; ⁶Division of Thrombosis and Hemostasis, Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁷Marseille, France; ⁸Diagnostic Laboratories, Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ⁹Auburn, ME; ¹⁰Bloodworks Northwest, Seattle, WA; ¹¹Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA; ¹²National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; ¹³Northern Cancer Service, Launceston General Hospital, Launceston, TAS, Australia; ¹⁴Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ¹⁵Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; ¹⁶Coraopolis, PA; ¹⁷Aflac Cancer and Blood Disorders, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, GA; ¹⁸Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; and ¹⁹Outcomes and Implementation Research Unit, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, MO

Состояние проблемы

Болезнь Виллебранда (БВ) представляет собой наиболее распространенное врожденное нарушение гемостаза у человека. Точная и своевременная диагностика сопряжена с рядом проблем.

Цель

Это основанное на доказательствах руководство Американского общества гематологов (American Society of Hematology, ASH), Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), Национального фонда гемофилии (National Hemophilia Foundation, NHF) и Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH) предназначено для помощи пациентам, врачам и специалистам системы здравоохранения в принятии решений о диагностике БВ.

Методы

Общими усилиями ASH, ISTH, NHF и WFH была создана мультидисциплинарная рабочая группа для формирования рекомендаций руководства, которая включила 4 представителя пациентов и была сбалансирована для минимизации потенциальных систематических ошибок, связанных с конфликтами интересов. Отдел изучения исходов лечения и внедрения Медицинского центра Университета штата Канзас (The Outcomes and Implementation Research Unit at the University of Kansas Medical Center, KUMC) поддержал процесс разработки руководства, включая проведение и обновление систематических обзоров доказательной базы (по 8 января 2020 г. включительно). Рабочей группой расставлены приоритеты клинических запросов и исходов в соответствии с их важностью для врачей и пациентов. Рабочей группой применен подход в соответствии с системой классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE), включая схемы «доказательство — решение» GRADE, для оценки доказательств и формирования рекомендаций, которые затем были представлены для общественного комментирования.

Результаты

Рабочей группой согласовано 11 рекомендаций.

Выводы

Ключевые рекомендации данного руководства включают роль инструментов оценки кровотечения при оценке пациентов с подозрением на БВ, диагностические анализы и пороговые значения лабораторных показателей для БВ типа 1 и типа 2, подход к пациентам с БВ типа 1, уровни целевых показателей у которых нормализовались со временем, а также роль генетического тестирования по сравнению с фенотипической оценкой у пациентов с типами заболевания 2В и 2N. Установлены также важные приоритеты будущих исследований.

Справочные материалы: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2020 Guidelines on the Diagnosis of von Willebrand Disease. Blood Adv. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>

Дополнительная информация о Клинических рекомендациях по болезни Виллебранда (БВ), разработанных Американским обществом гематологов, Международным сообществом по проблемам тромбоза и гемостаза, Национальной ассоциацией гемофилии и Всемирной федерацией гемофилии размещена на веб-сайте www.hematology.org/VWDguidelines

Обзор рекомендаций

Данное руководство основано на обновленных и систематических обзорах доказательной базы, проведенных под управлением KUMC. Рабочая группа использовала прогрессивные методы разработки руководств, рекомендуемых Институтом медицины и Международной сетью разработки руководств (Guidelines International Network, G-I-N)¹⁻³. Рабочая группа использовала систему GRADE для оценки уровня достоверности доказательств и формулирования рекомендаций⁴⁻¹⁰.

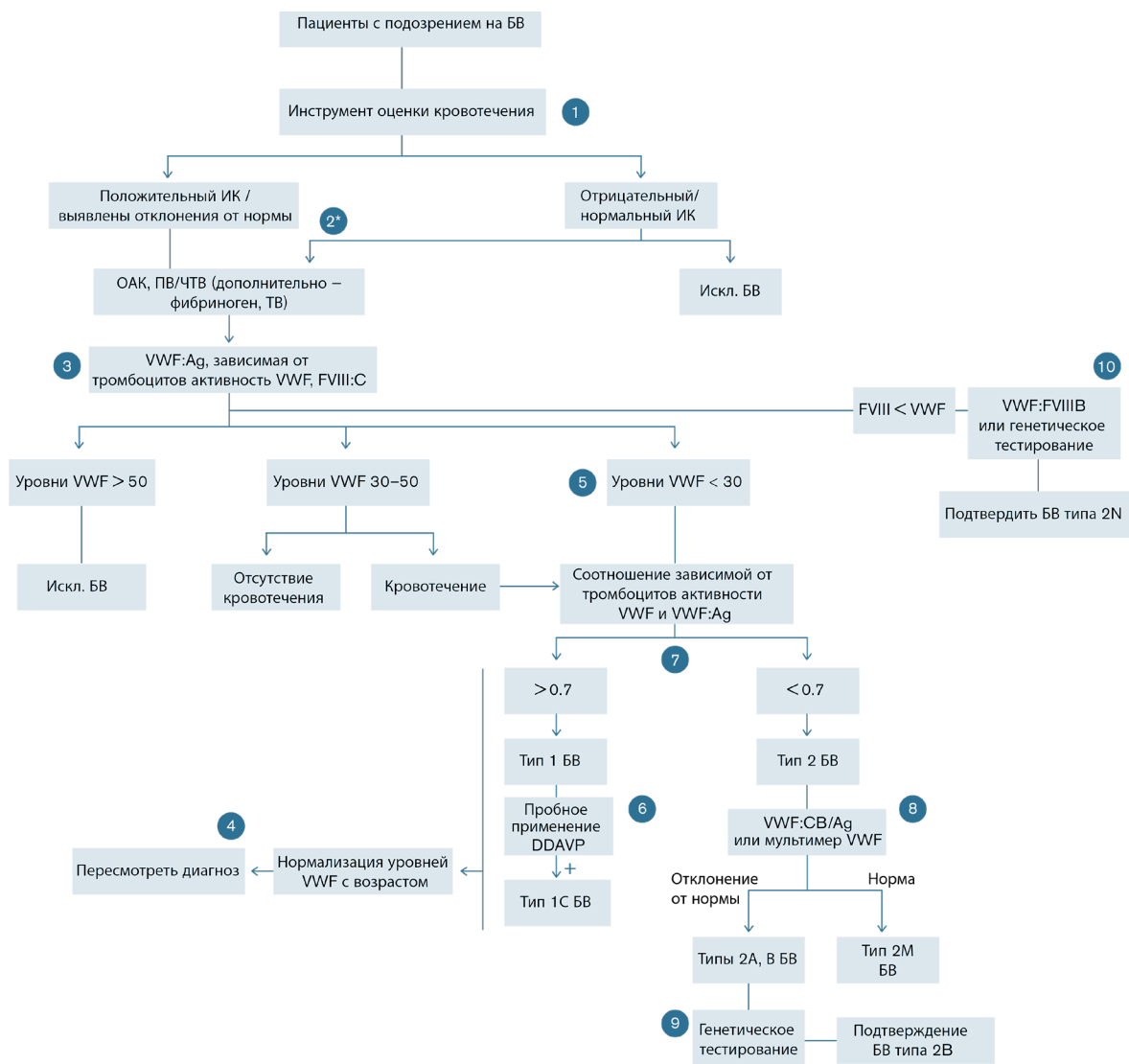


Рисунок 1. Общий алгоритм диагностики БВ. Числа в кругах соответствуют количеству вопросов, рассматриваемых при создании руководства. Уровни VWF относятся к антигену VWF (VWF:Ag) и/или зависимой от тромбоцитов активности VWF. Для упрощения в алгоритме уровень VWF указан как 30–50; это соответствует уровням VWF 0,30–0,50 МЕ/мл, с оговоркой, что следует применять нижнюю границу диапазона нормальных значений, определенную местной лабораторией, если она составляет < 0,50 МЕ/мл.
* Мужчины и дети, направленные к гематологу, и/или родственники пациента с БВ первой степени родства. ИК — индекс кровоточивости; ОАК — общий анализ крови; DDAVP — десмопрессин; FVIII — фактор VIII; FVIII:C — коагуляционная активность фактора VIII; ПВ — протромбиновое время; ЧТВ — частичное тромбопластиновое время; искл. — исключить; ТВ — тромбиновое время; VWF:CB/Ag — отношение VWF, связывающего коллаген, к антигену VWF; VWF:FVIIIВ — связывание FVIII с помощью VWF

Болезнь Виллебранда (БВ) представляет собой распространенное врожденное нарушение гемостаза. Современная классификация заболевания включает типы 1 и 3, характеризующиеся количественным дефицитом фактора Виллебранда (von Willebrand factor, VWF), а также типы 2A, 2B, 2M и 2N, представляющие собой качественные варианты. Клинически пациенты с БВ характеризуются избыточными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, включая обильные менструальные кровотечения, носовые кровотечения, легкое образование кровоподтеков, продолжительное кровотечение из мелких ран, кровоизлияния в полость рта и желудочно-кишечный тракт, а также кровотечения после стоматологических вмешательств, родов, хирургических операций; в наиболее тяжелых случаях наблюдаются кровоизлияния в костно-мышечные структуры. Лечение включает адъюнктивную терапию (например, транексамовую кислоту) и методы лечения, непосредственно направленные на повышение уровней VWF (например, десмопрессин и концентраты VWF). Точная и своевременная диагностика БВ остается проблемой как для врачей, так и для пациентов.

Общий алгоритм диагностики БВ см. на рис. 1.

Интерпретация сильных и условных (слабых) рекомендаций

Сила рекомендаций может быть «сильной» («рабочей группой по созданию руководства *рекомендовано...*») или «условной» («рабочей группой по созданию руководства *предлагается...*»). Далее приведена интерпретация.

Сильная рекомендация

- Для пациентов: подавляющее большинство лиц в данной ситуации предпочтут рекомендуемые действия, и лишь незначительная доля откажется их выполнять.
- Для врачей: большинство лиц будут выполнять рекомендуемые действия. Маловероятно, что потребуются формальные средства помощи в принятии решения, чтобы помочь отдельным пациентам принять решения, соответствующие их ценностям и предпочтениям.
- Для нормотворческих органов: рекомендация может быть принята в виде правила в большинстве ситуаций. Выполнение этой рекомендации в соответствии с руководством может быть использовано в качестве критерия качества или индикатора эффективности.
- Для исследователей: рекомендация поддерживается внушающим доверие исследованием или другими достоверными заключениями, в связи с которыми дополнительные исследования вряд ли изменят рекомендацию. В определенных случаях сильная рекомендация основывается на низкой или очень низкой достоверности доказательства. В таких ситуациях в ходе дополнительных исследований в будущем может быть получена информация, которая повлияет на рекомендации.

Условная рекомендация

- Для пациентов: большинство лиц в данной ситуации предпочтут предлагаемые действия, но многие откажутся их выполнять. Средства помощи в принятии решения в этой ситуации могут быть полезны, чтобы помочь пациентам принять решения, соответствующие их индивидуальным рискам, ценностям и предпочтениям.
- Для врачей: различные варианты выбора будут подходить разным пациентам; врачи должны помочь каждому пациенту прийти к принятию решения в отношении лечения, соответствующему его ценностям и предпочтениям. Средства помощи в принятии решения в этой ситуации могут быть полезны, чтобы помочь отдельным пациентам принять решения, соответствующие их индивидуальным рискам, ценностям и предпочтениям.
- Для нормотворческих органов: формирование соответствующих правил потребует существенного обсуждения и вовлечения разных сторон. Если соответствующий процесс принятия решения надлежащим образом документирован, следует сфокусироваться на критериях эффективности выбранного метода.
- Для исследователей: сила данной рекомендации, вероятно, увеличится (в ходе будущих обновлений или пояснений) за счет результатов дополнительных исследований. Оценка условий и критериев (а также связанных оценок, доказательности исследования и дополнительных заключений), определенная как условная (а не сильная) рекомендация, поможет определить возможные пробелы в исследованиях.

Интерпретация положений надлежащей практики

Как описано рабочей группой GRADE, положения надлежащей практики включают вмешательства или методы, которые рабочей группой по созданию руководства согласованно признаны имеющими очевидное преимущество, хотя они могут не быть широко известными или используемыми¹¹. Положения надлежащей практики в данном руководстве не основываются на систематическом обзоре доступных доказательств. Тем не менее они могут быть интерпретированы, как сильные рекомендации.

Рекомендации

Инструменты оценки кровотечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1.

Для пациентов с низкой вероятностью БВ (например, в учреждениях первичного звена здравоохранения), рабочей группой данного руководства *рекомендуется* выбрать применение валидированного инструмента оценки кровотечения (ИОК) в качестве исходного скрининг-теста для определения лиц, нуждающихся в анализе специфических параметров крови, и предпочесть вышеуказанный вариант нестандартизированной клинической оценке (сильная рекомендация, основанная на умеренной достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕⊕○).

Примечания

- Данная рекомендация касается преимущественно взрослых женщин, поскольку данные, поддерживающие использование ИОК в качестве инструмента скрининга, характеризуются наибольшей силой в данной группе пациентов.
- Качество проведения нестандартизированной клинической оценки может варьировать среди пользователей данного руководства.
- Специфические анализы крови при БВ относятся к антигену VWF (VWF: Ag), зависимой от тромбоцитов активности VWF (например, гликопротеина IbM VWF (VWF:GPIbM)), а также коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2.

Для пациентов со средней вероятностью БВ (например, направленных к гематологу), рабочей группой *предлагается не полагаться* на ИОК для принятия решения о проведении специфического анализа крови (условная рекомендация, основанная на умеренной достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕⊕○).

Примечания

- Данная рекомендация касается пациентов со средней вероятностью БВ до выполнения анализов (~ 20 %), обычно направляемых на обследование к гематологу в связи с наличием в личном анамнезе пациента аномальных кровотечений или отклонений исходных лабораторных показателей (например, увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), включая мужчин и детей).
- Помимо применения в качестве скрининг-теста в учреждениях первичного звена здравоохранения, ИОК могут использоваться при направлении пациентов для оценки и документирования тяжести кровотечения, а также в комбинации со специфическими анализами крови как компонент исходного диагностического подхода.
- Специфические анализы крови при БВ относятся к VWF:Ag, зависимой от тромбоцитов активности VWF (например, VWF:GPIbM), и FVIII:C.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3.

Для пациентов с высокой вероятностью БВ (например, при наличии заболевания у родственника первой степени родства) рабочей группой *рекомендуется не полагаться* на ИОК для принятия решения о проведении специфического анализа крови (сильная рекомендация, основанная на умеренной достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕⊕○).

Примечания

- Данная рекомендация касается пациентов с высокой вероятностью БВ до проведения исследования (~ 50 %), обычно направляемых на обследование к гематологу в связи с наличием заболевания у родственника первой степени родства, независимо от наличия симптомов кровотечения или исходных лабораторных показателей (включая мужчин и детей).

- Помимо применения в качестве скрининг-теста в учреждениях первичного звена здравоохранения, ИОК могут использоваться при направлении пациентов для оценки и документирования тяжести кровотечения, а также в комбинации со специфическими анализами крови как компонент исходного диагностического подхода.
- Специфические анализы крови при БВ относятся к VWF:Ag, зависимой от тромбоцитов активности VWF (например, VWF:GPIbM), и FVIII:C.

Определение активности связывания VWF с тромбоцитами

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4.

Рабочей группой предлагается *использование* более новых методов анализа для определения активности связывания VWF с тромбоцитами (например, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) вместо определения кофактора ристоцетина (VWF:RCo) (автоматизированное или не автоматизированное определение) для диагностики БВ (условная рекомендация, основанная на низкой достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕○○).

ПОЛОЖЕНИЕ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ. Определение активности VWF должно проводиться в соответствующим образом аттестованной лаборатории.

Нормализация уровней VWF с возрастом

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5.

Рабочей группой *предлагается* пересмотр диагноза, а не снятие диагноза у пациентов с ранее подтвержденной БВ типа 1, у которых в настоящее время уровни VWF с возрастом нормализовались (условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств из исследований эффективности ⊕○○○).

Примечания

- В отношении данной рекомендации рабочая группа исходила из предположения, что начальный диагноз БВ типа 1 был точным.
- Известно, что старение и сопутствующие заболевания повышают уровни VWF. При этом взаимосвязь между повышением уровня VWF и симптомами кровотечения не установлена.
- Решения о пересмотре или снятии диагноза должны учитывать ценности и предпочтения пациента, который должен быть проинформирован об этом и допущен к участию в процессе принятия решения.

БВ типа 1.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6.

Для подтверждения диагноза БВ типа 1 рабочей группой *рекомендуется* учитывать уровень VWF < 0,30 МЕ/мл независимо от наличия кровотечения, а для пациентов с аномальными кровотечениями — уровень VWF < 0,50 МЕ/мл (сильная рекомендация, основанная на низкой достоверности доказательств эффективности ⊕⊕○○).

Примечания

- К уровню (-ням) VWF относятся VWF:Ag и/или зависящая от тромбоцитов активность VWF (например, VWF:GPIbM).
- Следует применять нижнюю границу диапазона нормальных значений, определенную местной лабораторией, если она составляет < 0,50 МЕ/мл. Дифференцирование диапазонов референсных значений в зависимости от группы крови по системе ABO не требуется.
- VWF относится к маркерам острой фазы воспаления, т. е. его уровень повышается при реакции организма на различные стимулы (например, кровопотеря, травма, беременность). Диагностическое определение VWF следует проводить, когда у пациента нет острых состояний.

БВ типа 1С.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7.

Рабочей группой *предлагается не использовать* отношение пропептида VWF к антигену VWF (VWFpp/VWF:Ag), а вместо этого проводить пробное введение десмопрессина с проведением анализа крови через 1 час и 4 часа после инфузии для подтверждения повышенного клиренса VWF у пациентов с подозрением на БВ типа 1С (условная рекомендация, основанная на низкой достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕○○).

БВ типа 2.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8.

Для подтверждения БВ типа 2 (2А, 2В или 2М) рабочей группой *предлагается не использовать* пороговое значение отношения зависимой от тромбоцитов активности VWF к VWF:Ag < 0,5, а использовать более высокое пороговое значение < 0,7 у пациентов с отклонением от нормы результатов скрининга на БВ (условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств из диагностических исследований ⊕○○○).



Рисунок 2. Алгоритм диагностики БВ типа 2В GPIb — гликопротеин Ib; РИАТ — ристоцетин-индуцированная агглютинация тромбоцитов

Примечание

- У некоторых пациентов с БВ типа 2 уровень VWF:Ag и зависимая от тромбоцитов активность VWF являются нормальными, но отмечается низкое отношение зависимой от тромбоцитов активности VWF к VWF:Ag.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9.

Рабочей группой *предлагается* анализ мультимеров VWF или определение отношения VWF, связывающего коллаген, (VWF:CB) к антигену VWF (VWF:Ag) для диагностики БВ типа 2 у пациентов с подозрением на тип 2A, 2B или 2M в случае необходимости проведения дополнительных исследований (условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕○○○).

Примечание

- Большинство лабораторий, проводящих исследования VWF:CB, используют коллаген I и/или III типа, который является суррогатным маркером присутствия высокомолекулярного VWF.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. Рабочей группой *предлагается* выбрать целевое генетическое тестирование и предпочесть вышеуказанный вариант низкодозовой ристоцетин-индуцированной агглютинации тромбоцитов (РИАТ) для установления диагноза БВ типа 2B у пациентов с подозрением на тип 2A или 2B в случае необходимости дополнительных исследований (рис. 2) (условная рекомендация, основанная на низкой достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕○○).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. Рабочей группой *предлагается* использование связывания VWF с помощью FVIII (VWF:FVIII) или целевого генетического тестирования (при возможности) для пациентов с подозрением на БВ типа 2N в случае необходимости дополнительных исследований (рис. 3) (условная рекомендация, основанная на низкой достоверности доказательств из исследований диагностической точности ⊕⊕○○).

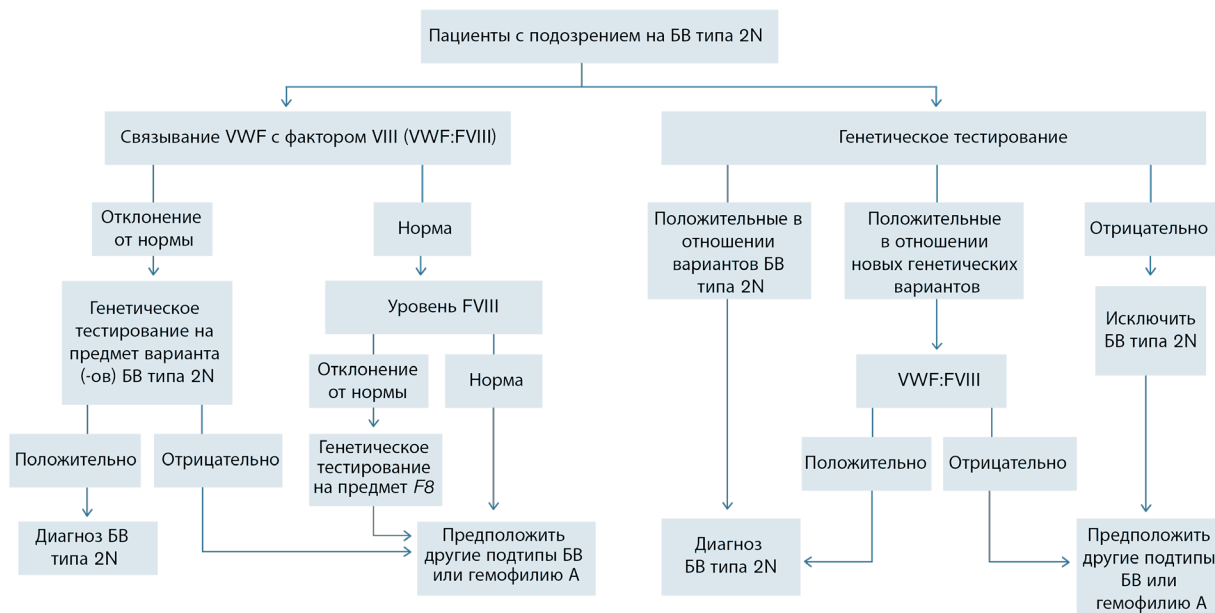


Рисунок 3. Алгоритм диагностики БВ типа 2N

Ценности и предпочтения. В соответствии с данными рекомендациями наибольшая ценность состоит в том, чтобы не пропустить диагноз у пациентов с данным заболеванием для обеспечения их доступа к медицинской помощи. Рабочей группой признаны крайне важными в клиническом процессе принятия решения следующие исходы: значимые кровотечения, проведение трансфузии и медикаментозное лечение, желудочно-кишечное кровотечение, потеря крови, тяжесть симптомов, незначимое кровотечение, смертность, проведение исследований без необходимости. На частоту указанных исходов влияет точность диагностики различных подтипов БВ, а также избежание неточной постановки диагноза у пациентов.

Разъяснения и другие учтенные факторы. В данных рекомендациях учтены расходы и эффективность расходования, требования к ресурсам, влияние на обеспечения равенства в оказании медицинских услуг, приемлемость и выполнимость. Многие включенные исследования характеризовались высоким риском систематической ошибки вследствие отсутствия четких стандартов сравнения и проблем при отборе пациентов.