

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

# Проблемы комплаентности пациентов с болезнью Виллебранда

Н.И. Зозуля, О.И. Яструбинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Клинические проявления при болезни Виллебранда (БВ) в отличие от гемофилии, как правило, менее выражены и не являются в большинстве случаев опасными для жизни. Несмотря на снижение качества жизни, многие пациенты не считают БВ заболеванием, требующим проведения регулярной терапии. В целях определения приверженности лечению и разработки тактики улучшения комплаентности был проведен одноцентровый опрос взрослых пациентов, страдающих БВ, включавший вопросы о диагностике заболевания, безопасности, эффективности и удобстве заместительной терапии, а также социальном статусе пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В анкетировании приняли участие 41 пациент: 17 мужчин и 24 женщины. Большая часть (68%) респондентов работают или учатся в вузах. Поводом для первичного обследования явились кровотечения из носа и десен (26%), появление гематом мягких тканей различной локализации (20%), кровотечения при проведении стоматологических манипуляций (13%) и травмах (11%). Диагноз был установлен педиатром (47%), хирургом (14%), на основании семейного анамнеза кровоточивости после проведенного обследования (14%), гинекологом (9%), стоматологом (7%), оториноларингологом (2%), врачами других специальностей (7%). Полностью удовлетворены терапией только 76% респондентов, 1 пациент считает терапию неэффективной. БВ является распространенной коагулопатией, с которой может столкнуться врач любой специальности. Проведенное исследование выявило необходимость более тесной работы врача и пациента. Общение между пациентом и врачом и своевременная коррекция терапии могут улучшить приверженность терапии и опосредованно снизить затраты государства на лечение осложнений, связанных с низкой комплаентностью пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, качество жизни, коагулопатия, анкетирование

Зозуля Н.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 83–87.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

## Compliance with therapy in patients with von Willebrand's disease

N.I. Zozulya, O.I. Yastrubinskaya

National Medical Research Center for Hematology, Moscow

Von Willebrand's disease (VWD) bleeding is less likely to endanger life, unlike hemophilia. The lack of a significant decrease the quality of life leads to decrease in the compliance of patients with VWD. To improve the situation, the staff of the Department of Hemostasis Disorders, Russian National Research Center for Hematology conducted this program in Moscow and the Moscow region. Determine the patients' compliance to therapy, as well as the difficulties and wishes associated with the treatment of VWD. Survey of patients with VWD on a visit to a hematologist or via phone calls. Questions included information on diagnosis, safety, efficacy, and convenience of replacement therapy, communication, bleeding control, and social standing. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the National Medical Research Centre for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 41 patients took a part in it: 17 male and 24 female. The majority of initial visits to a specialist are associated with bleeding from the nose and gums (26%), with hematomas (20%), dental operations (13%) and injuries (11%). Most often, the diagnosis was installed by a pediatrician (47%), less often by a surgeon (14%) or genetic inheritance (14%), gynecologists (9%), dentists (7%), otorhinolaryngologists (2%) and doctors of other specialties (7%). Completely satisfied with the therapy are 76% of the respondents. However, one patient considers the therapy ineffective. VWD is the most common coagulopathy, which can be encountered by a doctor of any specialty. Our survey identified a need to educate patients about intravenous injections. The communication between patient and doctor and the therapy correction on time could be improve compliance and reduce the cost of the state for the treatment of complications associated with non-compliance of patients.

**Key words:** von Willebrand disease, von Willebrand factor, quality of life, coagulopathy, survey

Zozulya N.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 83–87.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

**Б**лезнь Виллебранда (БВ) – одно из самых распространенных нарушений свертывания крови, характеризующееся количественным или качественным дефектом фактора Виллебранда [1]. По мировой оценке, распространенность БВ составляет 0,5–1% в общей популяции населения. В то же время распространенность клинически значимых форм – не более 1–2 случаев на 10 000 человек [1, 2]. Кровотечения при БВ отличаются гетерогенностью. До

70% пациентов имеют легкое клиническое течение и нуждаются в эпизодической терапии «по требованию» или вовсе не требуют терапии. У остальных наблюдаются среднетяжелые и реже – тяжелые клинические проявления заболевания. БВ 3-го типа (наиболее тяжелого) встречается с частотой 1:500 000 человек [1]. Пациенты с данным вариантом БВ нуждаются в проведении регулярной заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 10.02.2022  
Принята к печати 28.02.2022

**Контактная информация:**

Зозуля Надежда Ивановна,  
д-р мед. наук, заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, эксперт РАН  
Адрес: 125167, Москва,  
Новый Зыковский проезд, 4  
E-mail: zozulya.n@blood.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 10.02.2022  
Accepted 28.02.2022

**Correspondence:**

Nadezhda I. Zozulya,  
Dr. Med. Sci., Head of Coagulopathy Department at the National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, an expert of the RAS  
Address: 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow 125167, Russia  
E-mail: zozulya.n@blood.ru

Особенностью БВ является отсутствие гендерной специфичности. Ген, кодирующий синтез фактора Виллебранда, расположен на коротком плече 12-й аутосомной хромосомы, состоит из 52 экзонов [3–5] и кодирует полипептидную цепь, состоящую из 2813 аминокислотных остатков. Она представляет собой белок-предшественник фактора Виллебранда – про-фактор, который подвергается гликолизации, димеризации, сульфатации и мультимеризации с образованием зрелой молекулы в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. Белок, синтезируемый эндотелиальными клетками, хранится в тельцах Вайбеля–Паладе и высвобождается в плазму и субэндотелий [6]. Наличие депо фактора Виллебранда с возможностью его высвобождения в случае провокации или необходимости делает заболевание многоликим и часто – трудно диагностируемым.

Аутосомный тип наследования предполагает одинаковую частоту генной трансмиссии у пациентов обоих полов, но физиологические особенности женского организма, такие как менструации и роды, способствуют более частому проявлению симптомов повышенной кровоточивости среди женщин. Вместе с тем в отличие от гемофилии кровотечения при БВ, как правило, не являются жизнеугрожающими. В клиническом фенотипе заболевания преобладают преимущественно кровотечения микроциркуляторного типа.

Отсутствие угрозы для жизни и в большинстве случаев незначительное ухудшение качества жизни приводят к снижению комплаентности пациентов с БВ. Как следствие, у ряда больных возникают кровотечения, требующие обращения за медицинской помощью и госпитализации. У этих пациентов также чаще развиваются осложнения, связанные с кровотечениями. Все это существенно увеличивает финансовую нагрузку, связанную с купированием кровотечений и лечением осложнений. Предотвращение крупных кровотечений приводит к сокращению использования медицинских услуг и снижению нагрузки на бюджет [7].

Многими авторами была отмечена прямая корреляция эффективности проводимой терапии и степени комплаентности пациента. Нередко ухудшение состояния больного наступает именно из-за несоблюдения рекомендаций лечащего врача [8]. Проблема приверженности лечению на сегодняшний день является достаточно актуальной. По мнению специалистов, комплаентность зависит от особенностей самого пациента, его информированности, отношений врача и больного, социально-экономических факторов и наличия необходимых лекарственных препаратов [9].

В ретроспективном исследовании, проведенном Нидерландскими специалистами, было проанализировано 804 карты пациентов с БВ среднетяжелого и тяжелого течения. Также было проведено анкетирование этих больных и на основании опросников HRQoL оценено

качество жизни. Исследование показало значительное снижение качества жизни пациентов с частыми кровотечениями. В основном это были гемартрозы с формированием артропатии, выраженным болевым синдромом и необходимостью приема обезболивающих препаратов [10]. На основании этого исследования сделан вывод о том, что недостаточный контроль заболевания и частые кровотечения значительно снижают качество жизни пациентов и приводят к дополнительным расходам бюджетных средств.

По результатам российского исследования «Эпидемиология и качество жизни больных с коагулопатиями», проведенного в 2008 г., у 65,4% пациентов с БВ отмечались спонтанные кровотечения, в среднем по 5 эпизодов в месяц. Пациенты чаще обращались за скорой медицинской помощью, в среднем 2 раза в месяц. Аналогичный опрос «Исследование качества жизни пациентов с гемофилией и болезнью Виллебранда 2008–2017», проведенный через 10 лет, показал снижение количества спонтанных кровотечений у больных за 10-летний период вследствие улучшения лекарственного обеспечения. В этом опросе также было отмечено, что доля людей с высоким образованием значительно выросла, и в 2 раза увеличилось число трудоустроенных пациентов (с 23,3 до 46,3%), что косвенно демонстрирует улучшение качества жизни больных и повышение их социальной адаптации. Однако по-прежнему перед здравоохранением стоят задачи уменьшения количества, продолжительности и тяжести спонтанных кровотечений у пациентов с БВ.

В 2021 г. Национальным центром по нарушениям гемостаза был инициирован и проведен опрос среди пациентов старше 18 лет, страдающих БВ. Опрос проводился методом анкетирования больных во время визита к лечащему врачу-гематологу или посредством телефонных звонков. В анкетах были отражены вопросы об установлении диагноза, последующей проводимой терапии, безопасности, эффективности и удобству применения препаратов для заместительной терапии, удовлетворенности лечением, коммуникации врача и пациента, частоте возникновения эпизодов кровотечений, а также о социальном статусе больных.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Средний возраст участников опроса составил 42 года (от 19 до 80 лет). Более подробно возрастное распределение представлено на *рисунке 1*.

Около половины опрошенных имеют семью и 2/3 респондентов работают или учатся. Такой социальный статус пациентов с врожденной (генетически обусловленной) коагулопатией говорит о высоком современном уровне медицинской помощи

и лекарственном обеспечении, которые позволяют приблизить уровень качества жизни пациентов с БВ к общепопуляционному, и об активной социальной позиции больных.

Почти у половины (47%) опрошенных пациентов наличие коагулопатии было заподозрено в детском возрасте врачом-педиатром. Достаточно часто нарушение свертывания крови диагностируется во время оперативных вмешательств (14%) или при наличии семейного анамнеза кровоточивости, в этом случае пациенты направлялись к врачу-гематологу и/или на дополнительное обследование врачами других специальностей (14%). Несмотря на бóльшую клиническую распространенность БВ среди женщин, гинекологами это заболевание было верифицировано лишь у 9% опрошенных. Еще реже оно было установлено, согласно опросу, врачами-стоматологами (7%). В ответах респондентов также были отмечены оториноларингологи (2%), врачи скорой медицинской помощи, нефрологи и даже физиотерапевты (около 7%).

Самым распространенным поводом для обращения к врачу была кровоточивость из слизистых полости рта или носа. Кроме того, поводом для обращения явилось спонтанное появление экхимозов или гематом мягких тканей, не соответствующих тяжести травмы. Также были отмечены длительные кровотечения после травм и/или стоматологических манипуляций. Более детально жалобы, приведшие пациентов к врачу для дообследования и установления диагноза, представлены на *рисунке 2*. Следует отметить, что при коагулопатии пациент может предъявлять различные жалобы, связанные с повышенной кровоточивостью.

Определить точный вариант БВ не всегда представляется возможным. Во многом это зависит от оснащенности лабораторий, опыта специалиста-гематолога и заинтересованности пациента. Так, 46% опрошенных не помнят или не знают свой тип заболевания. Среди пациентов, сумевших назвать вариант БВ, чаще всего встречался 2-й тип (29%). И только 2 пациента со 2-м типом заболевания смогли ответить об установленном подтипе. Учитывая тяжесть клинического течения и особенности лабораторных данных 3-го типа БВ, этот вариант заболевания был определен у 15% респондентов. Клинические проявления при 1-м типе БВ наиболее мягкие, именно поэтому, несмотря на эпидемически бóльшую распространенность этого варианта БВ, лишь у 10% опрошенных пациентов подтвержден данный диагноз.

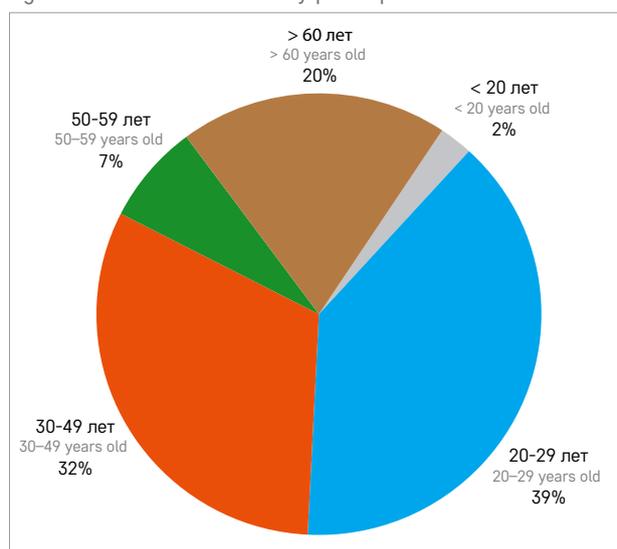
Поскольку клиническое течение БВ в большинстве случаев легкой или умеренной степени выраженности, почти у половины опрошенных пациентов образ жизни практически не поменялся после верификации диагноза. Вместе с тем, учитывая вари-

бельность клинических проявлений заболевания, 12% опрошенных отметили, что их образ жизни радикально изменился после установления диагноза и начала проведения заместительной терапии.

В ходе анкетирования также уточнялась частота обращений к врачу-гематологу (*рисунок 3*). Больше половины (52%) опрошенных отметили, что обращаются за помощью к специалистам только при необходимости. Как правило, это было связано с трудностями остановки кровотечений или сложностями самостоятельного внутривенного введения лекарственных препаратов. В 30% случаев пациенты обращались к врачу-гематологу 1 раз в год планово для лабораторного контроля и определения тактики

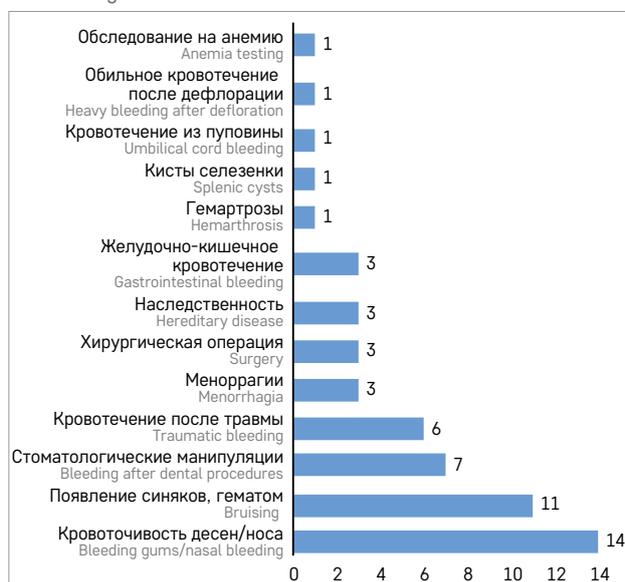
**Рисунок 1**  
Распределение участников опроса по возрастам

**Figure 1**  
Age distribution of the survey participants



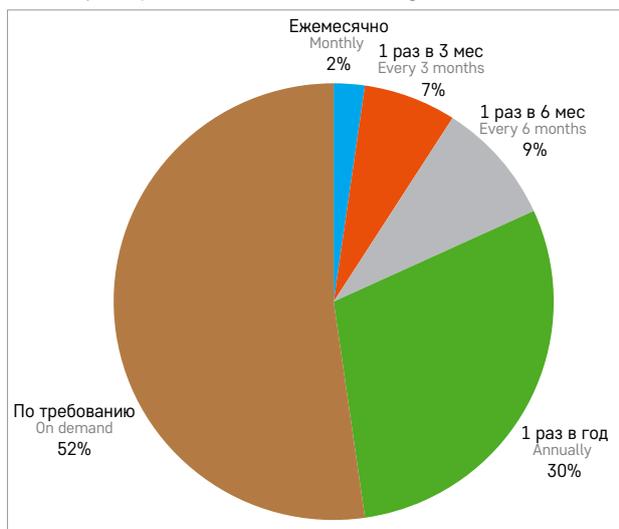
**Рисунок 2**  
Причины, послужившие поводом для обращения к врачу

**Figure 2**  
Presenting concerns



**Рисунок 3**  
Частота обращений к врачу-гематологу

Figure 3  
The frequency of visits to the hematologist



терапии на следующий год. Вместе с тем у 9% опрошенных возникает необходимость посещения врача 1 раз в 6 мес и у 7% – ежеквартально. Учитывая возраст опрошенных, необходимость частых обращений косвенно свидетельствует о недостаточном контроле кровотечений и, вероятно, требует пересмотра терапии для повышения ее эффективности.

В целом 76% пациентов оценили проводимую заместительную терапию факторами свертывания крови как эффективную, однако 4 человека отметили недостаточный гемостаз при проведении лечения. Особенную обеспокоенность вызвали пациенты, получающие терапию в режиме «по требованию». Поскольку эта группа пациентов применяет факторы свертывания крови только в случае развившегося кровотечения, очень важно достижение гемостаза в кратчайшие сроки и без развития тромбозов. По результатам опроса, только 32% респондентов удается достичь гемостаза в течение 30 мин после введения комбинированного препарата FVIII/VWF. Такое же число пациентов (32%) ответили, что остановить кровотечение удастся лишь в течение 2 ч. Остальным же (36%) требуется до 1 сут для полной остановки развившегося кровотечения.

Учитывая, что клиническая картина заболевания играет значимую роль в выборе терапии и ее коррекции в случае необходимости, для врача важно понимать не только частоту введения препарата и его дозы при проведении лечения по факту возникновения кровотечения, но и скорость наступления гемостаза. Вместе с тем, как следует из опроса, большинство пациентов посещают врача не чаще 1 раза в 6 мес. В такой ситуации единственным достоверным источником информации для врача о кровотечениях и эффективности проводимой терапии

может служить дневник введения препарата. Вместе с тем в ходе опроса выяснилось, что лишь 27% пациентов регулярно ведут дневники, 6 человек из опрошенных не знают о существовании дневников и необходимости/целесообразности их ведения.

При опросе удовлетворенностью проводимой терапией большинство пациентов отметили хорошую переносимость препаратов и низкую частоту нежелательных явлений. Лишь 5% респондентов отметили периодическое появление тошноты/рвоты, головной боли, кожной сыпи или общего дискомфорта при проведении заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови. Вместе с тем респонденты отметили, что указанные явления, как правило, носят непродолжительный характер и не доставляют значимого дискомфорта. Вместе с тем часть пациентов (36%) отметили неудобство использования препаратов факторов свертывания крови, связанное в первую очередь с внутривенным введением. Причем 2/3 из них не умеют самостоятельно вводить препарат и вынуждены обращаться в медицинские учреждения каждый раз, когда возникает потребность в инфузии.

Как говорилось выше, на фоне современных возможностей лечения и контроля терапии качество жизни наших пациентов мало отличается от общепопуляционного. Пациенты с БВ также социально активны и деятельны. Многим из них требуется информационная поддержка, связанная с заболеванием. Современное информационное пространство предлагает большое количество различных источников. В основном это различные очные мероприятия, организуемые пациентским сообществом, профессиональные или закрытые группы в мессенджерах/социальных сетях или различные Интернет-ресурсы.

Таким образом, проведенный опрос продемонстрировал, что за минувшие 10 лет понимание со стороны пациентов и фармакологический контроль над БВ значительно улучшились. Это, без сомнения, отразилось на повышении качества жизни пациентов, их большей социальной вовлеченности. Вместе с тем проведенная работа выявила ряд проблем, над которыми целесообразно работать с привлечением сторонних ресурсов и активным участием самих пациентов. Так, стало очевидно, что, несмотря на повышение доступности лабораторной диагностики, все еще сохраняются проблемы в установлении типа БВ. Несмотря на доступность фармакологического контроля болезни, сохраняются отдельные пациенты с недостаточным гемостазом. Значимая часть опрошенных требуют повышенного внимания не только со стороны лечащего врача, но и со стороны общественных организаций и пациентских сообществ. Отмечены нехватка информационных ресурсов и потребность в проведении совместных образовательных мероприятий для получения исчерпыва-

ющей информации о болезни, обучении, повышении приверженности проводимой терапии.

Для улучшения результатов лечения необходимо:

- совершенствовать диагностику;
- обучать специалистов;
- обучать пациентов технике внутривенных инфузий;
- повышать приверженность пациентов терапии;
- налаживать коммуникацию пациента и врача;
- проводить динамическую оценку результатов лечения.

Поскольку данный опрос был проведен на очень ограниченной когорте респондентов, он не отражает всей картины и его не стоит экстраполировать в масштабах России. Для получения более точных данных по российской популяции пациентов с БВ целесообразно проведение мультицентрового общероссийского анкетирования пациентов с этим заболеванием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика жизни в современном мире, к сожалению, не предоставляет скидок пациентам с хроническими заболеваниями. К счастью, современная заместительная фармакотерапия позволяет

обеспечить социализацию больных с коагулопатиями, сопоставимую со здоровой частью населения. Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, уверенно демонстрируют не только увеличение продолжительности, но и качества жизни пациентов с БВ. Вместе с тем есть аспекты жизни больных с БВ, улучшение которых не обязательно для врача, потребует минимальных усилий всех заинтересованных сторон и может быть доступно для пациента. При этом их удовлетворение будет способствовать повышению комплаенса, что, в свою очередь, приведет к большей социализации таких пациентов и снижению финансового бремени на бюджет здравоохранения, связанного с терапией кровотечений или их последствий из-за недостаточной приверженности пациентов терапии в настоящее время.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Zozulya N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Yastrubinskaya O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

## Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Утверждены на IV Конгрессе гематологов России; 2018 г.
2. Hernandez-Navarro F., Quintana M., Jimenez-Yuste V., Alvarez M.T., Fernandez-Morata R. Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi® a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate. *Haemophilia* 2008; 14: 963–7. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01784.x
3. Laffan M., Sathar J., Johnsen J.M. Von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia* 2021; 27 Suppl 3: 66–74. DOI: 10.1111/hae.14050
4. Bolton-Maggs P. H. B., Lillicrap D., Goudeman J., Berntrup E. Von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. *Haemophilia* 2008; 14 (3): 56–61. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01713.x
5. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2018; 10 (4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80
6. Руда В.И. Болезнь Виллебранда. В помощь педиатру. 2010; 5 (26): 68–71.
7. Lu M., Oladapo A., Wu Y., Farahbakhshian S., Ewenstein B. Economic burden of major bleeding events in commercially insured patients with von Willebrand disease based on claims data from the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27 (2): 175–85. DOI: 10.18553/jmcp.2020.20327
8. Баова А.Б., Суворина О.В., Фахрудинова Э.Р. Комплаентность как залог эффективности лечения. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2015; 5 (12): 1541.
9. Ващенко И.С., Рыкалина Е.Б., Фахрудинова Э.Р. Медико-психологические и биоэтические аспекты комплаентности. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2015; 5 (5): 558.
10. Van Galen K.P.M., Sanders Y.V., Vojinovic U., Eikenboom J., Cnossen M.H., Schutgens R.E.G., et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia* 2015; 21 (3): e185–92. DOI: 10.1111/hae.12670