



Кабаева Е.Н.✉, Цвирко Д.Г.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Разработка метода первичного скрининга болезни Виллебранда на основе балльной оценки выраженности геморрагических проявлений по результатам опроса пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Цвирко Д.Г. – составление резюме, научное редактирование статьи.

Подана: 09.02.2023

Принята: 23.02.2023

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенная наследственная геморрагическая гемостазиопатия. Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. В связи с разнообразием клинических и лабораторных проявлений заболевания с целью скрининга специфических жалоб и анамнеза различными центрами разработаны несколько вариантов балльных шкал, которые помогают врачу выявить потенциальных пациентов с БВ. Разнообразие объясняется популяционными особенностями мутационного статуса, частотой встречаемости различных типов БВ и особенностями клинических проявлений. Актуальность разработки и использования в первичном скрининге БВ метода анализа жалоб и геморрагического анамнеза пациента в виде оригинальной балльной шкалы обусловлена необходимостью повышения выявляемости заболевания в Республике Беларусь. Внедрение метода ранней диагностики БВ позволит не только улучшить выявляемость данной патологии, но и повысить качество медицинской помощи данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 128 пациентов: 47 пациентов с установленным диагнозом болезни Виллебранда (группа исследования), 81 практически здоровый человек (группа сравнения). Среди пациентов группы исследования было 34 женщины (72,3%) и 13 мужчин (27,7%). Группа контроля также в большинстве была представлена лицами женского пола – 65 человек (80,2%), мужского пола – 16 человек (19,8%). Среди женщин группы исследования роды были отмечены у 24 пациенток (70,6%), среди группы исследования – у 58 женщин (89,2%). Средний возраст пациентов в группе исследования составил 43 (35–52) года, в группе сравнения – 40 (29–57) лет. Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Пациентам группы исследования и сравнения предоставлялся для заполнения опросник для оценки выраженности геморрагического синдрома, включающий



параметры балльной шкалы оценки геморрагического синдрома, а также дополнительно подобранные показатели: наличие железодефицитной анемии в анамнезе, эндометриоза (для женщин), миомы матки (для женщин), клинических проявлений геморроя, язвы желудочно-кишечного тракта, указаний на трансфузию донорских эритроцитов.

Результаты. В соответствии с представленными результатами среди пациентов с установленным диагнозом болезни Виллебранда значимо больший относительно группы сравнения удельный вес лиц с носовыми кровотечениями, синяками, наличием кровотечений из поверхностных ран, из полости рта, желудочно-кишечных кровотечений, кровотечений при удалении зубов, при выполнении хирургических вмешательств, послеродовых кровотечений, подкожных и внутримышечных кровоизлияний, гемартрозов, а также лиц с указанием на наличие трансфузии донорских эритроцитов в анамнезе с целью купирования выраженного анемического синдрома по сравнению с практически здоровыми лицами. Таким образом, указанные параметры были расценены как факторы риска наличия болезни Виллебранда у пациентов группы сравнения. В диагностике болезни Виллебранда балльная оценка выраженности геморрагического синдрома ≥ 4 имеет чувствительность 100%, специфичность – 87%, положительное прогностическое значение – 0,20, отрицательное прогностическое значение – 1,00. Среди представителей группы сравнения – практически здоровых лиц – у 24 человек (29,6%) оценка геморрагического синдрома составила ≥ 4 баллов. Указанные пациенты были направлены на дообследование к врачу-гематологу по месту жительства. Из 24 человек у 13 пациентов (54,0%) активность фактора Виллебранда (ФВ) составила $< 50\%$ (от 15% до 35%), что с учетом наличия геморрагических проявлений явилось основанием для постановки диагноза БВ.

Заключение. Предложенные в виде опросника параметры геморрагических проявлений БВ и балльная шкала оценки выраженности геморрагического синдрома имеют высокую чувствительность и специфичность в диагностике этой наиболее распространенной геморрагической гемостазиопатии. Наличие у пациента геморрагических проявлений по предложенной шкале, выраженность которых ≥ 4 баллов, является показанием к выполнению лабораторных диагностических исследований. Таким образом, обеспечивается объективизация первичного скрининга пациентов и исключается необоснованное выполнение дорогостоящих исследований пациентам с незначительной кровоточивостью и без таковой.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, геморрагические проявления, балльная шкала

Katsiaryna N. Kabayeva✉, Dzmitry G. Tsvirko

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Development of a Method for Primary Screening of Von Willebrand Disease Based on a Scoring of the Severity of Hemorrhagic Manifestations Based on the Results of a Patient Survey

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva E. – development of the concept and design of the article, data collection and processing, statistical data processing, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript; Tsvirko D. – writing a resume, scientific editing of the article.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 23.02.2023

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is the most common hereditary hemorrhagic hemostasiopathies. The diagnosis of VWD is based on an assessment of clinical manifestations, family history, and laboratory examination data. Due to the variety of clinical and laboratory manifestations of the disease, in order to screen for specific complaints and anamnesis, various centers have developed several options for scoring scales that help the doctor identify potential patients with VWD. The diversity is explained by the population characteristics of the mutational status, the frequency of occurrence of various types of VWD, and the characteristics of clinical manifestations. The relevance of the development and use in the primary screening of VWD of the method of analyzing complaints and hemorrhagic history of the patient in the form of an original scoring scale is due to the need to increase the detection of the disease in the Republic of Belarus. The introduction of the method of early diagnosis of VWD will not only improve the detection of this pathology, but also improve the quality of medical care for this category of patients.

Materials and methods. The study involved 128 patients: 47 patients with an established diagnosis of von Willebrand's disease (study group), 81 practically healthy people (comparison group). Among the patients of the study group, there were 34 women (72.3%) and 13 men (27.7%). The control group was also represented in the majority by females – 65 people (80.2%), male gender – 16 people (19.8%). Among the women of the study group, childbirth was observed in 24 patients (70.6%), among the study group – in 58 women (89.2%). The average age of patients in the study group was 43 (35–52) years, in the comparison group – 40 (29–57) years. The groups were comparable in age and gender ($p > 0.05$). The patients of the study and comparison group were provided with a questionnaire to assess the severity of hemorrhagic syndrome, including the parameters of the point scale for assessing the hemorrhagic syndrome, as well as additionally selected indicators: the presence of iron deficiency anemia in history, endometriosis (for women), uterine fibroids (for women), clinical manifestations hemorrhoids, ulcers of the gastrointestinal tract, indications for transfusion of donor erythrocytes.



Results. In accordance with the presented results, among patients with an established diagnosis of von Willebrand's disease, the proportion of persons with nosebleeds, bruises, the presence of bleeding from superficial wounds, from the oral cavity, gastrointestinal bleeding, bleeding during tooth extraction, and during surgical interventions is significantly larger relative to the comparison group, postpartum hemorrhage, subcutaneous and intramuscular hemorrhage, hemarthrosis, as well as persons with an indication of the presence of a history of transfusion of donor erythrocytes in order to relieve severe anemic syndrome compared with practically healthy individuals. Thus, these parameters were regarded as risk factors for the presence of von Willebrand disease in patients of the comparison group. In the diagnosis of von Willebrand disease, a hemorrhagic syndrome score of ≥ 4 has sensitivity 100%, specificity – 87%, positive predictive value – 0.20, negative predictive value – 1.00. Among the representatives of the comparison group – practically healthy individuals – in 24 people (29.6%), the assessment of hemorrhagic syndrome was ≥ 4 points. These patients were referred for additional examination to a hematologist at the place of residence. Out of 24 patients, in 13 patients (54.0%), von Willebrand factor (VWF) activity was $< 50\%$ (from 15% to 35%), which, considering the presence of hemorrhagic manifestations, was the basis for the diagnosis of VWD.

Conclusion. The parameters of hemorrhagic manifestations of VWD and the scoring scale for assessing the severity of hemorrhagic syndrome proposed in the form of a questionnaire have high sensitivity and specificity in the diagnosis of this most common hemorrhagic hemostasiopathy. The presence of hemorrhagic manifestations in a patient according to the proposed scale, the severity of which is ≥ 4 points, is an indication for laboratory diagnostic tests. Thus, the objectification of the primary screening of patients is ensured and the unjustified performance of expensive studies in patients with and without minor bleeding is excluded.

Keywords: von Willebrand's disease, hemorrhagic manifestations, scoring scale

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенная наследственная геморагическая гемостазиопатия. Причиной БВ является дефект концентрации, функции и/или структуры фактора Виллебранда (ФВ), что определяет разнообразие клинических и лабораторных проявлений заболевания [1]. Следует отметить, что основным контингентом пациентов с БВ, наблюдающихся у гематолога, являются женщины. Это обусловлено тем, что если среди всех женщин в менструальном периоде около 12% страдают меноррагиями, то среди женщин с болезнью Виллебранда эта доля может возрасти до 95% [2].

Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. Наиболее значимым клиническим проявлением заболевания является меноррагия. Чувствительность меноррагии как предиктора БВ составляет 32–100% со специфичностью 5–20% [3]. Среди других характерных проявлений повышенной кровоточивости у пациентов с БВ следует назвать кровотечения из слизистой полости носа и рта, кровоточивость в местах незначительных повреждений кожных покровов, после оперативных вмешательств, экстракций зубов,

возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом. В связи с разнообразием клинических и лабораторных проявлений заболевания с целью скрининга специфических жалоб и анамнеза различными центрами разработаны несколько вариантов балльных шкал, которые помогают врачу выявить потенциальных пациентов с БВ. Существует шкала, основанная на международном мультицентровом исследовании [4], европейском исследовании [5], нидерландском исследовании [6], шкала ISTH [7]. Разнообразие объясняется популяционными особенностями мутационного статуса, частотой встречаемости различных типов БВ и особенностями клинических проявлений.

Актуальность разработки и использования в первичном скрининге БВ метода анализа жалоб и геморрагического анамнеза пациента в виде оригинальной балльной шкалы обусловлена необходимостью повышения выявляемости заболевания в Республике Беларусь. Так, на 2019 год в национальном регистре состояли 194 пациента с БВ, что составляет 1,9 человека на 100 тыс. в общей популяции. Для сравнения: распространенность БВ на 100 тыс. населения в других странах составляет, например, в Австралии – 8,5 [8]; в Великобритании – 16,05 [9]; в Италии – 5,3 [10]; в Словакии – 11,2; в Чехии – 7,7; в Венгрии – 14,5; в Польше – 4,5.

Внедрение метода ранней диагностики БВ не только позволит улучшить выявляемость данной патологии, но и повысит качество медицинской помощи данной категории пациентов. Сложность диагностики БВ обусловлена многообразием форм заболевания, его клинических (геморрагических) проявлений, сложностью и высокой стоимостью лабораторных диагностических исследований, большинство из которых выполняются сегодня лишь на уровне республиканских научно-практических центров и в ряде областных учреждений здравоохранения. Это объясняет недостаточную выявляемость БВ в Беларуси и сохранение высокого риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с невыявленной БВ при проведении оперативных вмешательств, родоразрешения, травмах и др.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и определение эффективности алгоритма ранней диагностики болезни Виллебранда на основе балльной шкалы оценки характера и выраженности геморрагических проявлений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены пациенты организаций здравоохранения, находящиеся на амбулаторном лечении у врачей-гематологов УЗ «Минский клинический консультационно-диагностический центр» (Минск, Республика Беларусь), а также у областных врачей-гематологов Республики Беларусь, а также слушатели курсов повышения квалификации, проходившие обучение на базе кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО в период с 23.03.2020 по 24.12.2021.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 лет и старше, амбулаторные пациенты с установленным диагнозом болезни Виллебранда, практически здоровые лица, наличие письменного информированного согласия от каждого участника на включение в исследование.

Критерии исключения: отсутствие желания участвовать и отказ от подписи информированного согласия.



В исследовании приняли участие 128 пациентов: 47 пациентов с установленным диагнозом болезни Виллебранда (группа исследования), 81 практически здоровый человек (группа сравнения). Среди пациентов группы исследования было 34 женщины (72,3%) и 13 мужчин (27,7%), что отражено на рис. 1. Группа контроля также в большинстве была представлена лицами женского пола – 65 человек (80,2%), мужского пола – 16 человек (19,8%) (рис. 2). Среди женщин группы исследования роды были отмечены у 24 пациенток (70,6%), среди группы исследования – у 58 женщин (89,2%). Средний возраст пациентов в группе исследования составил 43 (35–52) года, в группе сравнения – 40 (29–57) лет. Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p>0,05$).

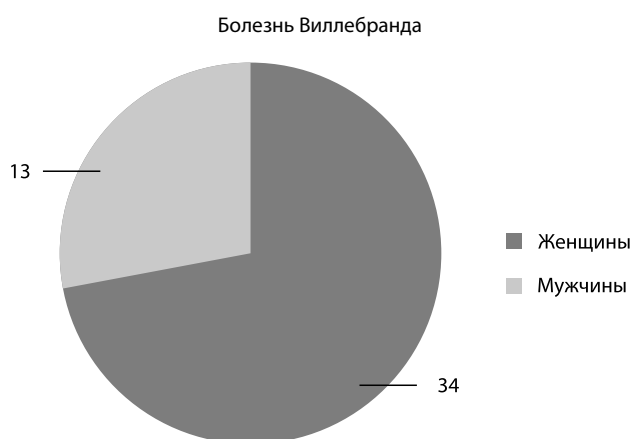


Рис. 1. Распределение пациентов по полу в группе исследования
Fig. 1. Distribution of patients by gender in the study group



Рис. 2. Распределение пациентов по полу в группе сравнения
Fig. 2. Distribution of patients by gender in the comparison group

Пациентам группы исследования и сравнения предоставлялся для заполнения опросник для оценки выраженности геморрагического синдрома, включающий параметры балльной шкалы оценки геморрагического синдрома, а также дополнительно подобранные показатели: наличие железодефицитной анемии в анамнезе, эндометриоза (для женщин), миомы матки (для женщин), клинических проявлений геморроя, язвы желудочно-кишечного тракта, указаний на трансфузию донорских эритроцитов.

Статистический анализ данных и обработка результатов исследования проводились с использованием программ Microsoft®Office Excel 2010 пакета прикладных программ Microsoft®Office (Microsoft, Соединенные Штаты Америки) и STATISTICA for Windows 10,0 (StatSoft.Inc., Соединенные Штаты Америки). Оценку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием метода Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3). Для сравнения параметров в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Mann – Whitney. Анализ взаимосвязи двух признаков без учета характера их распределения проводили с помощью непараметрического корреляционного анализа по методу Spearman. Результаты корреляционного анализа представляли коэффициентом корреляции R и значением p.

Большинство данных было представлено величинами, измеряемыми по порядковой шкале. Сравнения независимых групп по относительным частотам качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Pearson и Fisher exact, two-tailed. В качестве критерия оценки связи между факторами риска и исходом был использован коэффициент сопряженности Пирсона (C): 0,20–0,40 – средней силы, 0,41–0,70 – относительно сильная. Результаты на всех этапах исследования считали статистически значимыми, если уровень статистической значимости (p) был менее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлено распределение пациентов группы исследования (с болезнью Виллебранда) и группы сравнения (практически здоровые лица) по результатам оценки заполненных ими опросников.

Оценка менструальной кровопотери проводилась путем подсчета глобального менструального счета (по пиктограмме) и была сопоставима среди пациентов группы исследования и группы сравнения (1130 и 890 соответственно, $p > 0,05$).

В соответствии с представленными результатами среди пациентов с установленным диагнозом болезни Виллебранда значимо больший относительно группы сравнения удельный вес лиц с носовыми кровотечениями, синяками, наличием кровотечений из поверхностных ран, из полости рта, желудочно-кишечных кровотечений, кровотечений при удалении зубов, при выполнении хирургических вмешательств, послеродовых кровотечений, подкожных и внутримышечных кровоизлияний, гемартрозов, а также лиц с указанием на наличие трансфузии донорских эритроцитов в анамнезе с целью купирования выраженного анемического синдрома по сравнению с практически здоровыми лицами. Таким образом, указанные параметры были расценены как факторы риска наличия болезни Виллебранда у пациентов группы сравнения.



Таблица 1

Распределение пациентов группы исследования и сравнения по параметрам опросника для оценки проявлений геморрагического синдрома, абс. (%)

Table 1

Distribution of patients in the study and comparison groups according to the parameters of the questionnaire for assessing the manifestations of hemorrhagic syndrome, abs. (%)

Признак	Группа исследования, n=47	Группа сравнения, n=81	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
Показатели балльной шкалы оценки геморрагического синдрома (виды геморрагических проявлений)			
Носовые кровотечения	30 (63,8)	6 (7,4)	$\chi^2=46,839$; $p=0,001$
Синяки	34 (72,3)	18 (22,2)	$\chi^2=30,972$; $p=0,001$
Кровотечения из небольших ран	31 (66,0)	15 (18,5)	$\chi^2=29,073$; $p=0,001$
Кровотечения из слизистой полости рта	28 (59,6)	19 (23,5)	$\chi^2=16,697$; $p=0,001$
Желудочно-кишечные кровотечения	13 (27,6)	3 (3,7)	$F=0,00014$; $p=0,034$
Кровотечения при удалении зубов	36 (76,6)	23 (28,4)	$\chi^2=27,81$; $p=0,001$
Кровотечения при хирургических вмешательствах	19 (40,4)	13 (16,0)	$\chi^2=9,425$; $p=0,003$
Послеродовые кровотечения	22 (91,7)	10 (17,2)	$F=0,0001$; $p=0,024$
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния	29 (61,7)	26 (32,1)	$\chi^2=10,636$; $p=0,002$
Кровотечения в суставы	6 (12,8)	0	$F=0,00198$; $p=0,014$
Дополнительно подобранные показатели			
Железодефицитная анемия в анамнезе	22 (46,8)	42 (51,9)	$\chi^2=0,303$; $p=0,583$
Эндометриоз	4 (11,8)	12 (18,5)	$\chi^2=0,739$; $p=0,391$
Миома матки	5 (14,7)	9 (13,9)	$\chi^2=0,014$; $p=0,908$
Клинические проявления геморроя	12 (25,5)	20 (24,5)	$\chi^2=0,011$; $p=0,916$
Язва желудочно-кишечного тракта	6 (6,4)	5 (6,2)	$\chi^2=1,646$; $p=0,200$
Трансфузии донорских эритроцитов в анамнезе	33 (70,2)	8 (9,9)	$\chi^2=49,733$; $p=0,001$

Степень связи между выявленными параметрами среди пациентов группы исследования и диагнозом БВ представлена в табл. 2.

Выявленные параметры демонстрируют среднюю и относительно сильную степень связи с наличием БВ.

Проведен анализ выраженности геморрагических проявлений у пациентов группы исследования и группы сравнения. Характеристика выраженности геморрагических проявлений представлена в табл. 3.

Балльная оценка выраженности проявлений геморрагического синдрома является результатом суммирования оценок в баллах самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке.

Таблица 2

Оценка связи между факторами риска и исхода по показателям геморрагического синдрома, преобладающим в группе исследования

Table 2

Evaluation of the relationship between risk factors and outcome in terms of hemorrhagic syndrome prevailing in the study group

Признак	Статистическая значи- мость различий	Коэффициент сопря- женности Пирсона
Носовые кровотечения	$\chi^2=46,839$; $p=0,001$	$C=0,518$
Синяки	$\chi^2=30,972$; $p=0,001$	$C=0,441$
Кровотечения из небольших ран	$\chi^2=29,073$; $p=0,001$	$C=0,430$
Кровотечения из слизистой полости рта	$\chi^2=16,697$; $p=0,001$	$C=0,340$
Желудочно-кишечные кровотечения	$F=0,00014$; $p=0,034$	$C=0,330$
Кровотечения при удалении зубов	$\chi^2=27,81$; $p=0,001$	$C=0,422$
Кровотечения при хирургических вмешательствах	$\chi^2=9,425$; $p=0,003$	$C=0,262$
Послеродовые кровотечения	$F=0,0001$; $p=0,024$	$C=0,570$
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния	$\chi^2=10,636$; $p=0,002$	$C=0,277$
Кровотечения в суставы	$F=0,00198$; $p=0,014$	$C=0,280$
Трансфузии донорских эритроцитов в анамнезе	$\chi^2=49,733$; $p=0,001$	$C=0,529$

Таблица 3

Распределение пациентов по выраженности проявлений геморрагического синдрома по балльной шкале среди пациентов группы исследования и сравнения, абс. (%)

Table 3

Distribution of patients according to the severity of manifestations of hemorrhagic syndrome on a point scale among patients of the study and comparison group, abs. (%)

Признак	Группа исследования, n=47	Группа сравнения, n=81
1	2	3
Носовые кровотечения:	30 (63,8)	6 (7,4)
1 балл	6 (20,0)	5 (83,3)
2 балла	2 (6,7)	0
3 балла	12 (40,0)	1 (16,7)
4 балла	10 (33,3)	0
Синяки:	34 (72,3)	18 (22,2)
1 балл	29 (85,3)	17 (21,0)
2 балла	4 (11,8)	1 (1,2)
3 балла	0	0
4 балла	1 (2,9)	0
Кровотечения из небольших ран:	31 (66,0)	15 (18,5)
1 балл	18 (58,1)	14 (93,3)
2 балла	5 (16,1)	0
3 балла	2 (6,5)	0
4 балла	6 (19,4)	1 (6,7)
Кровотечения из слизистой полости рта:	28 (59,6)	19 (23,5)
1 балл	17 (60,7)	14 (73,7)
2 балла	4 (14,3)	3 (15,8)
3 балла	1 (3,6)	2 (10,5)
4 балла	6 (21,4)	0



Окончание таблицы 3

Признак	Группа исследования, n=47	Группа сравнения, n=81
1	2	3
Желудочно-кишечные кровотечения: 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	13 (27,7) 6 (46,1) 2 (15,4) 5 (38,5) 0	3 (3,7) 1 (33,3) 0 2 (66,7) 0
Кровотечения при удалении зубов: 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	36 (76,6) 9 (25,0) 2 (5,6) 12 (33,3) 13 (36,1)	23 (28,4) 13 (56,5) 5 (21,7) 5 (21,7) 0
Кровотечения при хирургических вмешательствах: 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	19 (40,4) 0 0 7 (36,8) 12 (63,2)	13 (16,1) 2 (15,4) 1 (7,7) 6 (46,1) 4 (30,8)
Менструальные кровотечения: 0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	34 (100,0) 0 8 (23,5) 13 (38,2) 11 (32,4) 2 (5,9)	65 (100,0) 35 (53,8) 11 (16,9) 17 (26,2) 2 (3,1) 0
Послеродовые кровотечения: 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	22 (91,7) 5 (22,7) 4 (18,2) 13 (59,1) 0	10 (17,2) 2 (20,0) 4 (40,0) 3 (30,0) 1 (10,0)
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния: 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла	29 (61,7) 9 (31,1) 14 (48,3) 3 (10,3) 3 (10,3)	26 (32,1) 22 (84,6) 3 (11,5) 1 (3,9) 0

В диагностике болезни Виллебранда балльная оценка выраженности геморрагического синдрома ≥ 4 имеет чувствительность 100%, специфичность – 87%, положительное прогностическое значение – 0,20, отрицательное прогностическое значение – 1,00. Чем больше величина показателя балльной оценки, тем выше вероятность наличия у пациента геморрагической гемостазиопатии, включая и болезнь Виллебранда.

Среди пациентов группы исследования с установленным диагнозом БВ на момент проведения исследования только 3 пациента имели оценку геморрагического синдрома < 4 баллов, у 44 пациентов (93,6%) оценка составила ≥ 4 баллов.

Среди представителей группы сравнения – практически здоровых лиц – у 24 человек (29,6%) оценка геморрагического синдрома составила ≥ 4 баллов. Указанные пациенты были направлены на дообследование к врачу-гематологу по месту жительства. Из 24 человек у 13 пациентов (54,0%) активность фактора Виллебранда (ФВ) составила $< 50\%$ (от 15% до 35%), что с учетом наличия геморрагических проявлений явилось основанием для постановки диагноза БВ.

Средняя активность ФВ в группе исследования составила 11 (5,6–13,2)%, среди пациентов с впервые выявленной БВ – 22 (14,6–28,1)%. Средняя активность фактора свертывания крови VIII среди пациентов группы исследования составила 41 (31,6–44,2)%, среди пациентов с впервые выявленной БВ – 51 (44,7–49,6)%.

Установлена взаимосвязь интегрального показателя выраженности геморрагического синдрома со степенью дефицита активности ФВ и фактора свертывания крови VIII у лиц группы исследования с ранее установленным диагнозом БВ ($R=0,63$; $p=0,014$ и $R=0,56$; $p=0,022$ соответственно) и впервые выявленным диагнозом болезни Виллебранда ($R=0,53$; $p=0,018$ и $R=0,48$; $p=0,041$ соответственно).

Пациентам с впервые выявленной БВ рекомендовано диспансерное наблюдение гематолога по месту жительства.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные в виде опросника параметры геморрагических проявлений БВ и балльная шкала оценки выраженности геморрагического синдрома имеют высокую чувствительность и специфичность в диагностике этой наиболее распространенной геморрагической гемостазиопатии. Наличие у пациента геморрагических проявлений по предложенной шкале, выраженность которых ≥ 4 баллов, является показанием к выполнению лабораторных диагностических исследований. Таким образом, обеспечивается объективизация первичного скрининга пациентов и исключается необоснованное выполнение дорогостоящих исследований пациентам с незначительной кровоточивостью и без таковой.

По результатам исследования представлен проект инструкции по применению метода первичного скрининга болезни Виллебранда на основе балльной оценки выраженности геморрагических проявлений по результатам опроса пациентов.

Внедрение разработанного метода в клиническую практику повысит эффективность скрининга пациентов с БВ и позволит снизить затраты на выполнение диагностических лабораторных исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2067–2080.
2. Peyvandi F., Palla R., Menegatti M., Mannucci P.M. Rare bleeding disorders: General aspects of clinical features, diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35:349–355.
3. European Group on von Willebrand Disease (EUVWD), Castaman G., Goodeve A. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013;98:667–674.
4. Yee A., Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:17–27.
5. Habichter S.L. Von Willebrand factor propeptide: Biology and clinical utility. *Blood.* 2015;126:1753–1761.
6. Castaman G., Federici A.B. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: A two-year prospective study in 107 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10:632–638.
7. Albanez S., Ogiwara K. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14:953–963.
8. Likhacheva E., Polyanskaya T., Zorenko V. International experience in the diagnosis and treatment of von Willebrand's disease. *Hematology and transfusiology.* 2013. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnyy-opyt-dagnostiki-i-lecheniya-bolezni-villebranda> (accessed 31.05.2022). (in Russian)
9. Koloskov A. Von Willebrand's Disease. *Health and Education in the 21st Century.* 2017. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-villebranda-1> (accessed 31.05.2022). (in Russian)