



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.008>
УДК 616.151.5-056.7-053.2/.6(476)



Волкова Л.И.¹✉, Любушкин А.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Болезнь Виллебранда у детей и подростков Республики Беларусь: клинико-лабораторная характеристика

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста –
Волкова Л.И., Любушкин А.В.

Подана: 27.10.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: luidmila_volkova@mail.ru

Резюме

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенное наследственное нарушение свертывания крови, диагностика которого нередко вызывает затруднения. Основные клинические признаки включают легкие кровотечения из слизистых оболочек, реже – кровотечения после хирургических вмешательств, а в тяжелых случаях – кровоизлияния в суставы. В семейном анамнезе часто отмечаются случаи болезни Виллебранда или признаки кровоточивости. Для диагностики заболевания требуется комплекс лабораторных исследований. Отсутствие единого диагностического теста усложняет подтверждение или исключение диагноза болезни Виллебранда.

Цель. Оценить клинические и лабораторные показатели у детей и подростков с болезнью Виллебранда в Республике Беларусь за 14-летний период (2010–2024 гг.).

Материалы и методы. Проведен анализ 82 амбулаторных карт пациентов, находившихся на обследовании с диагнозом «болезнь Виллебранда» в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Результаты. Установлено, что у 73 (89%) пациентов имелись симптомы кровоточивости, а у 9 (11%) – отсутствовали. У 73 пациентов наиболее частыми были кожно-слизистые геморрагии: носовые кровотечения (53,4%), посттравматические гематомы мягких тканей (27,4%), кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи (20,5%) и экхимозы (19,1%). Из всех обследованных детей и подростков только 72 пациента были классифицированы по типам после анализа лабораторных тестов на болезнь Виллебранда. Выявлено, что тип 1 (VWF:Ag<30 МЕ/дл и независимо от наличия симптомов кровотечения) встречался у 27,8%, тип 1 (VWF:Ag<30 МЕ/дл и аномальное кровотечение) – у 25%, тип 2 – у 36,1%, тип 3 – у 11,1% пациентов.

Заключение. Полученные нами клинические данные и результаты оценки лабораторных фенотипов у пациентов с БВ являются необходимым первым этапом

для дальнейшего проведения молекулярно-генетического анализа с целью установления корреляции между генотипом и фенотипом, повышения качества диагностики и индивидуализации проводимого лечения.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, дети, подростки, геморрагический синдром, лабораторная диагностика

Volkova L.¹✉, Liubushkin A.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Von Willebrand Disease in Children and Adolescents in the Republic of Belarus: Clinical and Laboratory Characteristics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, material collection, data processing, text writing – Volkova L., Liubushkin A.

Submitted: 27.10.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: luidmila_volkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder, the diagnosis of which often presents challenges. The main clinical signs include mild bleeding from mucous membranes, less commonly bleeding after surgical procedures, and in severe cases, joint hemorrhages. A family history often reveals cases of von Willebrand disease or signs of bleeding tendency. Diagnosis of the disease requires a comprehensive set of laboratory tests. The absence of a single diagnostic test complicates the confirmation or exclusion of a von Willebrand disease diagnosis.

Purpose. To evaluate clinical and laboratory parameters in children and adolescents with von Willebrand disease in the Republic of Belarus over a 14-year period (2010–2014).

Materials and methods. An analysis of 82 outpatient cards of patients undergoing examination with a diagnosis of von Willebrand disease at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology was conducted.

Results. It was established that 73 (89%) patients had symptoms of bleeding, while 9 (11%) had none. Among the 73 patients, the most common were cutaneous-mucous hemorrhages: nosebleeds (53.4%), post-traumatic soft tissue hematomas (27.4%), bleeding from minor cuts and skin injuries (20.5%), and ecchymosis (19.1%). Of all the examined children and adolescents, only 72 patients were classified by type after analysis of laboratory tests for von Willebrand disease. It was found that type 1 (VWF:Ag<30 IU/dL, regardless of bleeding symptoms) occurred in 27.8%, type 1 (VWF:Ag<30 IU/dL with abnormal bleeding) in 25%, type 2 in 36.1%, and type 3 in 11.1% of patients.



Conclusion. The clinical data we obtained and the results of the assessment of laboratory phenotypes in patients with VWD are a necessary first step for further molecular genetic analysis in order to establish genotype-phenotype correlations, improve the quality of diagnostics and individualized treatment.

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand factor, children, adolescents, hemorrhagic syndrome, laboratory diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенное наследственное нарушение системы свертывания крови, встречающееся у 0,6–1,3% населения [1].

Современная классификация БВ включает типы 1 и 3, характеризующиеся количественным дефицитом фактора Виллебранда, а также подтипы 2А, 2В, 2М и 2N, представляющие собой качественные нарушения [2].

Основное клиническое проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или посттравматического характера [3]. Большинство пациентов с БВ имеют легкое клиническое течение, но у части пациентов наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [4]. БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования [5]. Высокая вариабельность не только клинических проявлений со значительным количеством легких и малосимптомных форм, но и лабораторных показателей при БВ обусловлена нарушениями в гене VWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом [6].

Современная лабораторная диагностика заболевания сопряжена с рядом проблем, так как существует ряд факторов, влияющих на течение БВ, среди которых выделяют: группу крови пациента, стресс, физические нагрузки, воспалительные процессы и прием лекарственных средств [7]. В настоящее время используется и молекулярно-генетический метод диагностики БВ, позволяющий верифицировать диагноз, уточнить тип и подтип заболевания. Однако клинико-лабораторная диагностика БВ по-прежнему является первостепенным, важным и необходимым этапом при постановке диагноза [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические и лабораторные показатели у детей и подростков с болезнью Виллебранда в Республике Беларусь за 14-летний период (2010–2024 гг.).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ архивных амбулаторных карт 82 пациентов, проходивших медицинский осмотр и лечение в консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с диагнозом «болезнь Виллебранда» в период с 2010 по 2024 г. Анализ включал клинические, клинико-анамнестические и лабораторные этапы исследования.

При проведении клинического физикального этапа учитывалось наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей, возможное выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне пораженного сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия).

Клинико-анамнестический этап включал в себя сбор жалоб персонального и семейного анамнеза о наличии геморрагического синдрома: легко появляющиеся экхимозы; носовые кровотечения, длящиеся более 10 мин несмотря на физическую компрессию или требующие медицинского вмешательства; кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при удалении зуба / смене молочных зубов; кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи, длящиеся более 15 мин; спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы; желудочно-кишечные кровотечения, необусловленные язвенной болезнью желудка 12-перстной кишки; наличие крови в кале без видимой причины; наличие забрюшинных гематом и кровоизлияний в суставы в анамнезе; любые обильные маточные кровотечения, длящиеся более 7–10 дней у девочек-подростков; длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства. Важным аспектом являлась информация о наличии болезни Виллебранда у родственников первой линии.

Лабораторный этап проводился для верификации болезни Виллебранда и исключения приобретенной коагулопатии. Исследовались показатели тромбоцитарного и плазменного звеньев системы свертывания крови. Скрининговые тесты включали тесты первичного (микроциркуляторного) гемостаза (общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами – АДФ, адреналином) и тесты вторичного (макроциркуляторного) гемостаза (активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена) и тест на волчаночный антикоагулянт. Специфические (подтверждающие) тесты включали: количественный уровень антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag); анализ на ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (VWF:RCo), активность фактора свертывания крови VIII (FVIII:C); соотношение VWF:RCo/VWF:Ag; агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцетином в 2 концентрациях (0,8 и 1,0 мг/мл).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 82 пациента с предполагаемым диагнозом «болезнь Виллебранда». Возраст пациентов на момент первичного обращения и обследования составлял от 1,5 до 18 лет, медиана возраста – $8 \pm 1,2$ года. Распределение обследованных пациентов по полу было следующим: мальчики – 46, девочки – 36 (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, в общей когорте включенных в исследование пациентов количество мальчиков (56,1%) незначительно превалировало по сравнению с девочками (43,9%). Это соответствует аутосомному типу наследования БВ, при котором частота передачи генетического нарушения одинакова у обоих полов.



Таблица 1
Распределение обследованных пациентов по полу
Table 1
Distribution of patients by sex

Пол пациента	Общее количество пациентов (n=82)	
	абс. ч.	%
Мальчики	46	56,1
Девочки	36	43,9

Изучение семейного анамнеза показало, что у 58 (70,7%) пациентов геморрагический синдром у родственников первой линии отсутствовал, а у 24 (29,3%) отмечаласьотяженная наследственность – наличие симптомов повышенной кровоточивости.

Анализ причин обращения в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» показал, что у 73 (89%) пациентов отмечался геморрагический синдром различной степени выраженности. У 9 (11%) пациентов клинические симптомы нарушения свертывания крови не отмечались, а причиной углубленного обследования у гематолога было удлинение теста АЧТВ ($R>1,4$) в стандартной коагулограмме при проведении лабораторного коагулологического обследования перед оперативным вмешательством, что чаще всего обусловлено наличием легкой формы БВ с уровнем FVIII:C $>30\%$.

С целью изучения особенностей клинической картины была изучена частота проявления различных локализаций геморрагического синдрома у 73 обследованных детей, имевших признаки кровоточивости (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, наиболее частым клиническим проявлением были носовые кровотечения, наблюдавшиеся у 39 детей (53,4%). Другой, сравнительно частой формой проявления БВ являлись спонтанные или посттравматические гематомы

Таблица 2
Частота различных клинических проявлений геморрагического синдрома у 73 пациентов с болезнью Виллебранда
Table 2
Frequency of various clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in 73 patients with von Willebrand disease

Геморрагический синдром	Частота проявления	
	абс. ч.	%
Экхимозы	14	19,1
Носовые кровотечения	39	53,4
Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при удалении зуба / смене молочных зубов	5	6,8
Кровотечения после травмы уздечки	3	4,1
Кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи	15	20,5
Спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей	20	27,4
Желудочно-кишечные кровотечения	1	1,36
Кровоизлияния в суставы	3	4,1
Маточные кровотечения	9	12,3
Кефалогематома	1	1,36
Гематурия	1	1,36

мягких тканей – у 20 (27,4%) пациентов. Менее часто наблюдались кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи – у 15 (20,5%), экхимозы – у 14 (19,1%), маточные кровотечения – у 9 (12,3%). Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости, связанные с удалением зубов или сменой молочных зубов, наблюдались у 5 (6,8%) пациентов. С одинаковой частотой отмечались кровотечения после травмы уздечки и кровоизлияния в суставы – по 3 (4,1%) пациента соответственно. Редко встречались и с одинаковой частотой желудочно-кишечные кровотечения – у 1 (1,36%), кефалогематома – у 1 (1,36%) и гематурия – у 1 (1,36%) пациента.

Следует отметить, что у 15 (20,5%) обследованных пациентов клиническая картина заболевания протекала с несколькими геморрагическими проявлениями, наиболее частыми явились: носовые кровотечения, экхимозы, спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи. У 58 (79,5%) пациентов заболевание протекало в виде одного клинического симптома. Полученные данные подтверждают, что симптоматика геморрагических проявлений при БВ у детей многообразна и кровоточивость может возникнуть в любой анатомической области тела, в органах и тканях.

Для дальнейшего изучения характера заболевания были проанализированы лабораторные показатели у 82 пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

На основании данных табл. 3 у 1 пациента с клиническими геморрагическими проявлениями отмечался высокий уровень фактора Виллебранда, находящийся в пределах референтного интервала, превышающего 70 МЕ/дл. Кроме того, у 9 пациентов уровень VWF в плазме был в пределах нижней границы нормы (50–70 МЕ/дл).

Таблица 3
Общая лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов
Table 3
General laboratory characteristics of patients included in the study

Тип 1 БВ VWF:Ag <30 МЕ/дл	Тип 1 БВ VWF:Ag от 30–50 МЕ/дл	VWF:Ag от 50–70 МЕ/дл	VWF:Ag>70 МЕ/дл	Тип 2 БВ	Тип 3 БВ	Общее количество пациентов
20	18	9	1	26	8	82

Таблица 4
Лабораторные фенотипы обследованных пациентов с БВ (n=72)
Table 4
Laboratory phenotypes of examined patients with von Willebrand disease (n=72)

Тип БВ	Количество пациентов (асб. ч. и %)	Показатель VWF:Ag МЕ/ дл (%)	Показатель WF:RCo МЕ/дл (%) Min/Max	Соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag	Уровень FVIII:C (%) Min/Max
Тип 1 (VWF:Ag <30 МЕ/дл)	20 (27,8%)	<30	1,1–40,2	>0,7	9,3–133
Тип 1 (VWF:Ag от 30–50 МЕ/дл)	18 (25%)	30–50	24,5–49,6	>0,7	25,3–112
Тип 3	8 (11,1%)	<5	<10	Не определяется	2,3–8,3
Тип 2	26 (36,1%)	<30–50	0,1–38,0	<0,7	12,5–98



Соответственно, 72 пациента с подтвержденным количественным или качественным дефицитом VWF были включены для дальнейшего анализа (табл. 4). Эти пациенты были классифицированы по типам в соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества гематологов (ASH), Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), Национального фонда гемофилии (NHF) и Всемирной федерации гемофилии (WFH) по болезни Виллебранда [9].

В соответствии с международными рекомендациями по БВ [9] фенотип пациентов распределился следующим образом:

- 20 (27,8%) пациентов были охарактеризованы как имеющие БВ 1-го типа ($VWF:Ag < 30$ МЕ/дл и независимо от наличия симптомов кровотечения); соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag > 0,7$; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 9,3–133%;
- 18 (25%) пациентов – как имеющие БВ 1-го типа ($VWF:Ag$, 30–50 МЕ/дл) при наличии аномального кровотечения; соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag > 0,7$; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 25,3–112%;
- 26 (36,1%) пациентов – как имеющие БВ 2-го типа; соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7$; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 12,5–98%;
- 8 (11,1%) пациентов – как имеющие БВ 3-го типа, характеризующиеся практически полным отсутствием VWF в кровотоке; минимальный и максимальный уровень FVIII:C в этой группе составлял 2,3–8,3%.

Таким образом, представленные клинические и лабораторные данные у пациентов с болезнью Виллебранда служат необходимым первым этапом для углубленного изучения заболевания. Они создают основу для проведения специфических лабораторных тестов, включая молекулярно-генетический анализ, направленный на детальную классификацию типов и подтипов БВ. Такой подход позволит уточнить молекулярные механизмы заболевания, установить корреляции между генотипом и фенотипом, повысить точность и эффективность диагностики, а также разработать персонализированные подходы к лечению пациентов с БВ.

■ ВЫВОДЫ

1. Среди 82 включенных в исследование пациентов клинические проявления БВ отмечались у 73 (89%) обследованных пациентов и у 9 (11%) причиной обращения к гематологу были выявленные изменения в стандартной коагулограмме.
2. У 73 пациентов наиболее частыми были кожно-слизистые геморрагии: носовые кровотечения (53,4%), посттравматические гематомы мягких тканей (27,4%), кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи (20,5%) и экхимозы (19,1%). При этом у 58 (79,5%) пациентов заболевание протекало в виде 1 клинического симптома и у 15 (20,5%) имело место сочетание нескольких геморрагических проявлений разных локализаций.
3. Анализ клинических фенотипов 72 пациентов с болезнью Виллебранда (БВ) показал следующее распределение: 27,8% пациентов имели БВ 1-го типа с $VWF:Ag < 30$ МЕ/дл; 25% – БВ 1-го типа с $VWF:Ag$ 30–50 МЕ/дл и аномальным кровотечением; 36,1% – БВ 2-го типа с $VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7$ и 11,1% – БВ 3-го типа с практически полным отсутствием VWF.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seidizadeh O., et al. Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. *NPJ Genom Med.* 2023;8(1):31. doi: 10.1038/s41525-023-00375-8
2. Stonebraker J.S., et al. Reported prevalence of von Willebrand disease worldwide in relation to income classification. *Haemophilia.* 2023;29(4):975–986. doi: 10.1111/hae.14810
3. Vangenechten I., et al. Analysis of von Willebrand Disease in the "Heart of Europe". *TH Open.* 2022;6(4):e335–e346. doi: 10.1055/s-0042-1757635
4. Smock K.J. Von Willebrand factor testing ratios in the diagnosis and subtyping of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2023;45(Suppl. 2):23–29. doi: 10.1111/ijlh.14074
5. O'Donnell J.S., Baker R.I. Low von Willebrand disease: a bleeding disorder of unknown cause? *Hamostaseologie.* 2023;43(1):44–51. doi: 10.1055/a-1980-8198
6. Yadegari H., Oldenburg J. The Current Understanding of Molecular Pathogenesis of Quantitative von Willebrand Disease, Types 1 and 3. *Hämostaseologie.* 2020;40(1):105–118. doi: 10.1055/s-0039-3400260
7. Yadegari H., et al. Mutation distribution in the von Willebrand factor gene related to the different von Willebrand disease (VWD) types in a cohort of VWD patients. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):662–671. doi: 10.1160/TH12-02-0089
8. James P., et al. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond. *Haemophilia.* 2024;30(Suppl. 3):103–111. doi: 10.1111/hae.14970
9. James P.D., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280–300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265