



Искров И.А., Кабаева Е.Н.✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Эпидемиология болезни Виллебранда в Республике Беларусь. Путь пациента для диагностики и лечения болезни Виллебранда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 16.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенная среди наследственных геморрагическая гемостазиопатия. Частота заболевания в популяции составляет 1–2% [1]. Формы БВ с выраженными клиническими проявлениями встречаются с частотой 0,1%. Причиной БВ является количественный или качественный дефект фактора Виллебранда (ФВ) [1]. Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений: возникновении повышенной кровоточивости из слизистой полости носа и рта, кровоточивости в местах незначительных повреждений кожных покровов, после оперативных вмешательств, экстракций зубов, возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом, а также по данным семейного анамнеза и лабораторного обследования. Представлены данные о количестве пациентов по регионам Республики Беларусь. Приведены показания для направления лиц с подозрением на БВ, а также путь пациента – где и как можно пройти лабораторное тестирование и получить врачебную консультацию для установления диагноза БВ.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, геморрагический синдром, меноррагии, кровотечения, кровоточивость



Iskrov I., Kabayeva K.✉
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Epidemiology of von Willebrand Disease in the Republic of Belarus. Patient's Path to Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 16.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is the most common hereditary hemorrhagic hemostatic disorder. Its prevalence in the general population is approximately 1–2%, while severe forms of VWD occur in 0.1% of cases. The disease is caused by either a quantitative or qualitative deficiency of von Willebrand factor (VWF), which leads to a wide range of clinical and laboratory manifestations [1]. Notably the majority of VWD patients seen by a hematologist are women. This is because while menorrhagia during the menstrual period occurs in about 12% of all women, this proportion can rise to 95% among women with VWD [2]. The sensitivity of menorrhagia as a predictor of VWD ranges from 32 to 100%, with a specificity of 5–20% [3]. The diagnosis of VWD is based on an assessment of clinical manifestations, family history, and laboratory examination data. Other characteristic manifestations include bleeding from the mucous membrane of the nasal cavity and mouth, bleeding from minor skin injuries, and excessive bleeding following surgical procedures or dental extractions, in more severe cases, hemarthroses and intramuscular hematomas may occur. Due to the variety of clinical and laboratory manifestations of the disease many centers have developed scoring systems to screen patients. These tools help physicians identify individuals potentially affected by VWD and guide further diagnostic evaluation to identify potential patients with VWD.

Keywords: von Willebrand disease, scoring scale, hemorrhagic syndrome, menorrhagia, bleeding

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Виллебранда (БВ) является наиболее распространенным заболеванием системы гемокоагуляции, которое в общей популяции встречается с частотой 1–2%, формы БВ с выраженными клиническими проявлениями встречаются с частотой 0,1%. Причина БВ лежит в снижении концентрации, дефекте 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 БВ эта доля может возрасти до 95% [2].

Фактор Виллебранда выполняет две основные функции: служит транспортной и стабилизирующей молекулой для фактора VIII в кровотоке, а также играет ключевую роль в гемостазе, выступая в качестве лиганда, опосредующего адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу, в частности к коллагену. При связывании с коллагеном фактор Виллебранда претерпевает конформационные изменения, которые позволяют ему взаимодействовать с тромбоцитарным гликопротеином Ib (ГПІb). В условиях *in vitro* взаимодействие ФВ с ГПІb может быть индуцировано добавлением антибиотика ристоцетина, что используется в диагностике БВ.

Классификация БВ основана на критериях, предложенных Международным обществом по тромбозу и гемостазу в 1994 г. и пересмотренных в 2004 г. Согласно этим критериям, выделяют три основных типа БВ: частичный количественный дефицит ФВ (I тип, частота данной формы составляет 75–80% от всех случаев БВ); функциональный дефект ФВ (II тип, частота данной формы составляет 5–15% от всех случаев БВ); тотальный дефицит ФВ (III тип, частота данной формы составляет менее 5% от всех случаев БВ). Тип II БВ разделен на четыре варианта в зависимости от особенностей фенотипа: 2А – снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов с селективным дефицитом высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2В – повышенная аффинность ФВ к ГПІb тромбоцитов; 2М – снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов без селективного дефицита высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2N – выраженное нарушение связи фактора VIII с ФВ.

Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. У женщин наиболее значимым клиническим проявлением заболевания становится меноррагия. Чувствительность меноррагии как предиктора БВ составляет 32–100% со специфичностью 5–20% [3].

Из 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 2025 г. в Национальном регистре Республики Беларусь зарегистрированы 234 пациента с БВ, что составляет 2,05 человека на 100 тыс. в общей популяции. Для сравнения распространенность БВ на 100 тыс. населения в других странах составляет: в Австралии – 8,5, в Великобритании – 16,05, в Италии – 5,3, в Словакии – 11,2, в Чехии – 7,7, в Венгрии – 14,5, в Польше – 4,5, в России – 1,0, в Украине – 1,09 [4]. Эти данные являются достаточным основанием утверждать, что в РБ имеет место недостаточная диагностика данного заболевания. Необходимы разработка и внедрение среди акушеров-гинекологов, лор-врачей, анестезиологов-реаниматологов, стоматологов балльной шкалы оценки геморрагического синдрома, что позволит своевременно выявлять БВ среди взрослого населения в Республике Беларусь.

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 клинических проявлений объясняется популяционными особенностями мутационного статуса, частотой встречаемости различных типов БВ и отличиями в клинических проявлениях.



Сложность диагностики БВ обусловлена многообразием форм заболевания, его клинических (геморрагических) проявлений, необходимостью наличия специально подготовленных специалистов лабораторной диагностики гемостаза и неполным спектром лабораторных диагностических исследований в регионах. Большинство лабораторных исследований выполняется сегодня лишь на уровне республиканских научно-практических центров. Это объясняет недостаточную выявляемость БВ в Беларуси и сохранение высокого риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с недиагностированной БВ при проведении оперативных вмешательств, родоразрешении, травмах и т. д.

Диагностика БВ базируется на следующих принципах [11, 12]:

1) клинические данные:

- осмотр – выявление при осмотре синяков или геморрагического синдрома по смешанному либо микроциркуляторному типу;
- опрос (сбор анамнеза): наличие в анамнезе заболевания не менее 2 геморрагических эпизодов, требующих лечения, или 3 геморрагических эпизодов одной и той же локализации);
- отягощенная наследственность – повышенная кровоточивость у родственников 1-й степени родства;

2) лабораторная диагностика, включающая определение в гемостазиограмме [12].

Критерии установления диагноза БВ:

- активность ФВ менее 30% (0,3 МЕ/мл);
 - соответствующие данные клинико-лабораторных исследований.
- Снижение содержания (активности) ФВ в диапазоне от 30 до 50% (от 0,3 до 0,5 МЕ/мл) классифицируется как нарушение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза со снижением содержания (активности) ФВ.

В основе диагностики БВ лежит определение активности ФВ. Большинство международных протоколов приводит нормальный диапазон активности ФВ в крови (VWF:RCo=VWF ristocetin cofactor activity) – 0,5–2,0 МЕ/мл (50–200%). В соответствии с рекомендациями Британского комитета по стандартам в гематологии (British Committee for Standards in Haematology) и Американского общества гематологов (American Society of Hematology) БВ определяется при наличии снижения активности ФВ <0,3 МЕ/мл [11, 12]. При этом влияние группы крови не учитывается. Варианты с наличием клинических геморрагических проявлений и снижением активности ФВ от 0,5 до 0,3 МЕ/мл (50–30%) расцениваются не как БВ, а как нарушение первичного гемостаза со снижением ФВ (primary haemostatic bleeding with reduced VWF) [11].

За период с 2023 г. по 30 марта 2024 г., согласно данным лабораторного журнала МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, было проведено 1011 исследований системы гемостаза. Из них 149 исследований – уровня ФВ, что составило 14,9% от общего числа лабораторных исследований гемостаза. В 27 случаях диагноз был подтвержден на основе выявленного снижения уровня ФВ.

В Минском клинико-диагностическом центре за период с 2023 г. по 29 марта 2024 г. было проведено 942 исследования уровня ФВ, из которых снижение данного показателя было выявлено всего в 23 случаях (2,4% от подтвержденного диагноза).

За 2023–2024 гг. было выявлено 38 новых случаев БВ, по данным на 07.08.2025 на учете в Республиканском регистре коагулопатий состоят 243 пациента с болезнью Виллебранда, из них 42 пациента в возрасте до 18 лет (см. таблицу).

Болезнь Виллебранда называют «медицинским хамелеоном», поскольку существует множество различных факторов, повышающих уровень ФВ в крови. При этом легкие формы заболевания могут иметь самые незначительные клинические симптомы (особенно у мужчин) и проявляться клинически значимыми кровотечениями после больших травм и оперативных вмешательств. К факторам, повышающим уровень ФВ в крови, относятся:

1) внешние факторы (40%):

- возраст;
- стресс;
- гормоны (беременность, оральные контрацептивы, фаза менструального цикла);
- физические нагрузки;
- воспаления;
- опухоли;
- заболевания почек, печени и щитовидной железы;

2) генетические факторы (60%):

- группа крови: у лиц с группой крови 0 уровень ФВ снижен примерно на 30%, в отличие от людей с группой крови А и В;
- прочие генетические факторы, не связанные с локусом ФВ в гене (рис. 1).

В связи с этим следует брать образцы крови для исследования при различных обстоятельствах, чтобы иметь возможность диагностировать легкие формы заболевания.

Диагностика БВ в Республике Беларусь включает определение содержания и активности фактора Виллебранда, оценку агрегационной активности тромбоцитов и выполняется на базе республиканских, областных и городских (г. Минск) клинико-диагностических лабораторий. В ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» налажено полное геномное секвенирование гена фактора Виллебранда. Исследования, необходимые для выявления БВ, выполняют всем пациентам, обратившимся de novo в связи с геморрагическими проявлениями или с нарушениями свертывания, зарегистрированными перед выполнением хирургических вмешательств. Результаты лабораторных исследований

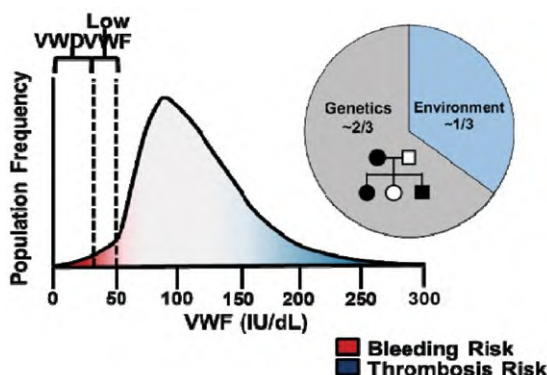


Рис. 1. Соотношение генетических и внешних факторов, влияющих на уровень ФВ
Fig. 1. The ratio of genetic factors and external factors affecting the level of VWF

**Распределение пациентов с болезнью Виллебранда по областям Республики Беларусь**
Distribution of patients with von Willebrand disease by regions of the Republic of Belarus

Область	2020	2022	2025	Заболеваемость БВ на 100 тыс. населения
Брестская	32	36	38	2,6
Витебская	5	6	12	0,6
Гомельская	25	26	35	1,9
Гродненская	20	20	27	1,9
Могилевская	31	32	33	0,6
Минская	20	30	33	0,3
Город Минск	49	55	71	1,9
ИТОГО	182	205	249	

анализируют специалисты для планирования потребности в необходимых препаратах крови.

Пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью для выяснения причины кровоточивости уже при наличии выраженных проявлений заболевания. Нередко диагноз устанавливается после развития кровотечения, спровоцированного травмой или осложнившего хирургическое вмешательство. Большинство пациентов, имея легкую или клинически стертую форму БВ, не обращаются за помощью. Поэтому существует несоответствие между теоретически ожидаемым и реальным числом пациентов с БВ, состоящих на диспансерном учете.

Препараты ФВ и коагуляционного фактора VIII (FVIII) в комбинации обеспечивают восстановление гемостаза по двум направлениям: улучшение агрегации тромбоцитов (через ФВ) и обеспечение каскада свертывания (через фактор VIII). У пациентов с БВ уровень ФВ снижен или его функция нарушена, в результате чего фактор VIII быстро разрушается. При использовании монотерапии концентратом фактора свертывания VIII (КФСК VIII) его период полувыведения значительно сокращается. Это обусловлено отсутствием ФВ, который в физиологических условиях выполняет функцию носителя фактора VIII, стабилизируя его и предотвращая инактивацию протеином С, тем самым замедляя его деградацию. Эффективность монотерапии КФСК VIII особенно низкая при тяжелых формах БВ. Это может привести к недостаточному контролю кровотечений и их рецидивам. Кроме того, введение только КФСК VIII не устраняет проявления БВ, связанные с первичным гемостазом, и сохраняется опасность кровотечений по микроциркуляторному типу – из слизистых, кожи и при меноррагиях.

Препараты с соотношением ФВ к FVIII 1:1 считаются оптимальными, так как обеспечивают сбалансированную коррекцию и снижают риск аккумуляции избыточного количества фактора VIII, особенно при длительной терапии.

Монотерапия коагуляционным фактором VIII не устраняет основной патогенетический дефект БВ, поэтому как Международное сообщество по тромбозу и гемостазу (ISTH), так и национальные протоколы рекомендуют использовать концентраты, содержащие оба фактора – ФВ и FVIII, особенно при серьезных кровотечениях, родах или хирургических вмешательствах.

Приказом Минздрава от 27.07.2022 № 80 утвержден клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с болезнью Виллебранда». Протоколом предусмотрен профилактический режим введения

КФСК, содержащего ФВ в комбинации с коагуляционным фактором VIII, пациентам с БВ тип 3, пациентам с качественными дефектами ФВ (БВ тип 2N, особенно в тех случаях, когда FVIII:C составляет менее 10%), пациентам с тяжелым течением БВ тип 1, у которых количество ФВ уменьшено и активность FVIII:C снижена, пациентам с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы и формированием артропатии.

В соответствии с данным протоколом, «10. Для оказания медицинской помощи применяют КФСК и (или) компоненты крови гемостатического действия в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

10.1. Применение ЛС КФСК VIII или КФСК VIII, содержащих vWF (FVIII+vWF) в комбинации, возможно в следующих режимах:

- лечение по требованию (для остановки кровотечения);
- профилактическое лечение (для предотвращения возникновения геморрагического синдрома).

Количество КФСК, предназначенного для введения пациенту с БВ, необходимо рассчитывать по активности vWF или по активности фактора, содержащегося в большей концентрации во флаконе с данным ЛС (FVIII:C или vWF:RCO). Избыточная



Рис. 2. Алгоритм первичного скрининга болезни Виллебранда на основе балльной оценки выраженности геморрагических проявлений

Fig. 2. Algorithm for primary screening of von Willebrand disease based on a scoring of the severity of hemorrhagic manifestations



активность FVIII по сравнению с активностью vWF в крови пациентов с БВ может повышать риск развития тромбоза. Преимущество выбора имеют ЛС с соотношением vWF:RCo/FVIII:C не менее 1:1, максимально приближенным к физиологическому.

10.2. Формула расчета разовой дозы ЛС, содержащего vWF, для остановки или предупреждения кровотечения у пациентов с БВ:

$$X = M \times (L - P) \times 0,5,$$

где X – доза ЛС для однократного введения (МЕ);

M – масса тела пациента (кг);

L – желаемый уровень активности vWF в плазме пациента (%);

P – исходный уровень активности vWF у пациента до введения ЛС (%);

0,5 – поправочный коэффициент.

При этом необходимо учитывать, что 1 МЕ vWF, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание vWF в плазме пациента на 1,5–2%».

С учетом того, что БВ может проявляться по-разному у разных пациентов, врачам нужен простой и понятный инструмент, который поможет определить, кого из пациентов стоит направить на дополнительное обследование к гематологу. Разработан алгоритм ранней диагностики БВ на основе балльной шкалы выраженности геморрагических проявлений (рис. 2).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важным этапом в решении проблемы патологии системы гемостаза, в частности БВ, является ранняя и полная диагностика, а также своевременное и адекватное лечение данного заболевания. Как правило, при установленном до родов или операции диагнозе БВ удается избежать многих осложнений и иметь благоприятный исход. 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 установить потенциальных пациентов с БВ.

Важным аспектом является информирование и обучение врачей, оказывающих трансфузиологическую помощь, для обеспечения своевременного выявления болезни Виллебранда и назначения патогенетического лечения геморрагического синдрома.

У пациентов с болезнью Виллебранда типа 3 и 2N, особенно при манифестации заболевания в раннем возрасте, крайне важно своевременное назначение патогенетически обоснованной профилактической терапии коагуляционным фактором Виллебранда. Это позволяет обеспечить адекватные условия для физиологического роста и гармоничного развития организма, а также существенно снизить риск возникновения тяжелых геморрагических осложнений, включая спонтанные кровоизлияния и повреждения опорно-двигательной системы, которые могут привести к инвалидизации и ухудшению качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1216–1223.
2. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2063–2065.
3. Peyvandi F, Palla R., Menegatti M., et al. Rare bleeding disorders: General aspects of clinical features, diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35:349–355.
4. Astaman G., Goodeve A. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. European Group on von Willebrand Disease (EUWVD). *Haematologica.* 2013;98:667–674.
5. Yee A., Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:17–27.
6. Haberichter S.L. Von Willebrand factor propeptide: Biology and clinical utility. *Blood.* 2015;126:1753–1761.
7. 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.
8. 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.
9. 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)
10. 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)
11. Kujovich J.L. Von Willebrand disease and pregnancy. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:246–53.
12. Paul L.F., Gianarade P.L.F.; World federation of Haemofilia. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. *Treatment of Haemofilia.* 2003;29:8.
13. Sherif A. El-Nashar, Sherif A.M. Shazly, Abimbola O. Famuyide. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecological Surgery.* 2015;12:157–163.