

О.Б. Гордеева^{1, 2}, А.В. Доброток¹, Е.А. Болотина², А.Ю. Бабко², Н.Ф. Ждановская²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Поздняя диагностика болезни Виллебранда у ребенка и членов его семьи: клинический случай

Контактная информация:

Болотина Елизавета Анатольевна, студентка педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (985) 006-32-94, e-mail: bolotinae04@gmail.com

Статья поступила: 25.03.2024, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Болезнь Виллебранда — патология системы гемостаза, характеризующаяся дефицитом или функциональной аномалией белка, участвующего в процессе свертывания крови. Основным проявлением всех форм болезни является геморрагический синдром. В случае минимальных клинических проявлений диагностика заболевания затруднительна. **Описание клинического случая.** У 9-летней девочки имелись жалобы на частые носовые кровотечения с 3-летнего возраста. В возрасте 7 лет проведены аденэктомия и тонзиллэктомия. Через сутки возникло некупируемое кровотечение из постоперационной раны, для остановки которого потребовалось переливание свежезамороженной плазмы. Из семейного анамнеза известно, что у матери длительные обильные меноррагии, эпизод умеренного кровотечения в возрасте 18 лет после тонзиллэктомии, эпизод кровотечения во время родов, купированный переливанием свежезамороженной плазмы, а также появляются спонтанные экхимозы. У бабушки по материнской линии был эпизод отсроченного обильного кровотечения из лунки через сутки после экстракции зуба. Исследования для выявления причин геморрагического синдрома у близких родственников не проводили. В результате обследования у девочки выявлен дефицит антигена фактора Виллебранда (снижение до 19%, норма 74–111%).

Заключение. Детям с отягощенным семейным анамнезом и с/без проявлениями геморрагического синдрома показано проведение лабораторного обследования с определением антигена фактора Виллебранда, дефицит или аномалия которого являются одними из наиболее частых причин нарушения свертываемости крови в детском возрасте.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, носовые кровотечения, геморрагический синдром, семейный случай, Pediatric Bleeding Questionnaire

Для цитирования: Гордеева О.Б., Доброток А.В., Болотина Е.А., Бабко А.Ю., Ждановская Н.Ф. Поздняя диагностика болезни Виллебранда у ребенка и членов его семьи: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(3):186–192. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2907>

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Albina V. Dobrotok¹, Elizaveta A. Bolotina², Alexander Yu. Babko², Nadezhda F. Zhdanovskaya²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Late Diagnosis of von Willebrand Disease in a Child and His Relatives: Case Study

Background. Von Willebrand disease is a pathology of hemostatic system characterized by deficiency or functional abnormality of the protein involved in blood clotting process. Hemorrhagic syndrome is the major clinical sign for all disease forms. Its diagnosis can be difficult in cases of minimal clinical manifestations. **Case presentation.** A girl, 9 years old, had complaints on frequent nasal hemorrhages since the age of 3. Adenectomy and tonsillectomy were performed at the age of 7 years. Uncontrollable hemorrhage from the postoperative wound has occurred on the next day, that required fresh frozen plasma transfusion for hemostasis. Family medical history has shown that patient's mother has long-term heavy menorrhagia, episode of moderate bleeding at the age of 18 after tonsillectomy, episode of bleeding during delivery (stopped by fresh frozen plasma transfusion), and spontaneous ecchymoses. The maternal grandmother had episode of delayed profuse bleeding from alveolar socket the day after dental extraction. No studies to identify hemorrhagic syndrome causes in close relatives were conducted. Examination has revealed deficiency in von Willebrand factor antigen (up to 19%, normal values are 74–111%). **Conclusion.** Children burdened family history and with/no hemorrhagic syndrome signs and are indicated for laboratory examination to determine the von Willebrand factor antigen, whereas its deficiency or abnormality is one of the most common causes of bleeding disorders in children.

Keywords: von Willebrand disease, nasal hemorrhage, hemorrhagic syndrome, familial case, Pediatric Bleeding Questionnaire

For citation: Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V., Bolotina Elizaveta A., Babko Alexander Yu., Zhdanovskaya Nadezhda F. Late Diagnosis of von Willebrand Disease in a Child and His Relatives: Case Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(3):186–192. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2907>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Виллебранда — распространенное наследственное нарушение свертываемости крови, характеризующееся дефицитом или функциональной аномалией одноименного белка — фактора Виллебранда. Распространенность болезни в детской популяции — 1 на 10 тыс. [1]. Впервые заболевание описал финский врач Эрик фон Виллебранд (E. von Willebrand) в 1926 г., наблюдавший у нескольких близких родственников симптомы повышенной кровоточивости (носовые, десневые, луночковые кровотечения, обильные меноррагии, длительные кровотечения из ран) [2].

В настоящее время выделяют три основных типа болезни: тип 1 — частичный количественный дефицит фактора Виллебранда; тип 2 — качественные структурные изменения фактора (описано около 20 подтипов, наиболее распространенные — 2A, 2B, 2M, 2N); тип 3 — полное отсутствие фактора [3]. Типичное проявление болезни Виллебранда — геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типа. Симптомы могут возникать как спонтанно, так и в результате травмы. Для типов 1, 2B и 2M болезни Виллебранда характерна кровоточивость по микроциркуляторному типу (экхимозы, кровотечения из слизистых оболочек, обильные меноррагии, кровотечения в результате инвазивных процедур и после травм), для типов 2A, 2N, 3 — по смешанному типу (крупные гематомы мягких тканей и гемартрозы в сочетании с кровотечениями по микроциркуляторному типу) [4].

При частичном количественном дефиците фактора Виллебранда картина болезни может быть выражена минимально, а методы стандартной лабораторной диагностики (общий анализ крови, анализ коагулограммы) малоинформативны. По этой причине заболевание диагностируют со значительной задержкой, в некоторых случаях в связи с развитием геморрагического синдрома после оперативного вмешательства вплоть до жизнеугрожающего кровотечения как первого клинического проявления болезни Виллебранда [5]. Вследствие этого большинство случаев болезни Виллебранда диагностируют при поступлении пациентов в стационар с признаками длительного отсроченного кровотечения после хирургических вмешательств [6]. Также актуальным является вопрос поздней диагностики болезни Виллебранда у девочек подросткового возраста, имеющих нарушения менструального цикла в виде меноррагий, особенно при отягощенном семейном анамнезе по геморрагическому синдрому. В этой связи представляется актуальным описание случая поздней диагностики болезни Виллебранда у нескольких членов семьи с целью повышения осведомленности врачей в вопросах раннего выявления и профилактики геморрагических осложнений заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Э., возраст 9 лет 7 мес, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на частые (до 5 раз в месяц) спонтанные обильные носовые кровотечения, купируемые тампонадой носовых ходов.

Анамнез болезни

Дебют эпистаксиса в возрасте 3 лет, спонтанный, умеренного характера, купирующийся с помощью механического надавливания. Многократно консультирована оториноларингологом по месту жительства, патологии со стороны верхних дыхательных путей и лор-органов не выявлено. В возрасте 9 лет в условиях стационара проводились аденэктомия и тонзиллэктомия под местной анестезией без осложнений. Через сутки после хирургического вмешательства возникло выраженное некупируемое кровотечение из послеоперационной раны. В отделении реанимации по жизненным показаниям проведено переливание свежезамороженной плазмы крови. Причина геморрагического синдрома не была установлена.

Анамнез жизни

Девочка от второй беременности, протекавшей без патологии. Роды на 39-й нед путем кесарева сечения. При рождении масса тела — 3050 г, длина тела — 52 см, оценку по APGAR мать ребенка не помнит. Аллергические реакции у девочки отсутствуют. Вакцинирована в соответствии с национальным календарем по возрасту. На первом году жизни росла и развивалась без особенностей.

Семейный анамнез

У матери ребенка длительные меноррагии (обильные, более 7 сут), эпизод умеренного кровотечения в возрасте 18 лет (после тонзиллэктомии) и эпизод кровотечения во время родов путем кесарева сечения, купированный переливанием свежезамороженной плазмы, периодически возникающие спонтанно экхимозы. У бабушки по материнской линии эпизод отсроченного обильного кровотечения через сутки после экстракции зуба, периодически возникающие экхимозы. У старшей сестры и отца жалобы на геморрагический синдром отсутствуют. Родственники пациентки на предмет патологии системы гемостаза ранее не обследованы.

Физикальная диагностика

При клиническом осмотре в рамках амбулаторного приема физическое развитие пациентки соответствует возрасту. Наблюдались единичные экхимозы размером до 3 см в диаметре на нижних конечностях. Маме девочки было предложено заполнить совместно с врачом форму педиатрической шкалы кровоточивости PBQ (Pediatric Bleeding Questionnaire) (см. Приложение), включающую вопросы о возрасте, группе крови, количестве эпизодов кровоточивости, их локализации, длительности, кожно-слизистых проявлениях, мероприятиях, требующихся для остановки кровотечения. Оценка по шкале кровоточивости составила 11 баллов, что соответствует высокому риску кровотечения (устанавливается при оценке > 2 баллов) [7]. На момент осмотра хирургических вмешательств не проводилось, однако осуществлялась венопункция для взятия крови на исследования.

Предварительный диагноз

Дефицит фактора Виллебранда.

Динамика и исходы

Исследование параметров системы гемостаза при поступлении выявило увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 48 с (норма 26–40 с), снижение уровня VIII фактора до 25% (норма 60–150%) и антигена фактора Виллебранда до 19% (норма 74–111%). Уровень других факторов свертывания (VII, X, XI, XII) в пределах референсных значений. При исследовании агрегации тромбоцитов с ристомисином (0,77 мг/мл) отклонений не выявлено.

Проведено исследование параметров системы гемостаза у родственников. У матери выявлено снижение фактора VIII до 21% (норма 60–150%), антигена фактора Виллебранда до 13% (норма 52–152%) и увеличение АЧТВ до 44 с (норма 26–40 с). Уровень других факторов свертывания (VII, X, XI, XII) в пределах референсных значений. У сестры пациентки уровень антигена фактора Виллебранда 100% (норма 58–136%), фактор VIII 70% (норма 60–150%), у отца — антиген фактора Виллебранда 156% (норма 52–152%), фактор VIII 100% (норма 60–150%). На основании жалоб, данных анамнеза пациентки и родственников и результатов лабораторного обследования у пациентки диагностирована болезнь Виллебранда, тип 1.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при следовании пациенткой рекомендациям по предотвращению кровотечений, в частности при соблюдении подобранной заместительной терапии препаратами фактора Виллебранда и VIII фактора свертываемости крови. Заместительная терапия должна проводиться как можно раньше при травматических повреждениях или появлении признаков кровотечения. Хирургическое лечение допустимо только при наличии всего необходимого объема препарата, содержащего фактор Виллебранда и/или VIII фактор свертываемости, а также возможности лабораторного и клинического контроля эффективности гемостаза.

Временная шкала

Хронология основных событий у пациентки Э. представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай показывает важность своевременной диагностики болезни Виллебранда,

так как рецидив геморрагического синдрома может быть внезапным, с развитием жизнеугрожающего кровотечения и необходимостью экстренной госпитализации и хирургического вмешательства. Ранняя диагностика необходима в том числе и с целью профилактики рецидивов геморрагического синдрома. Дифференциальную диагностику следует проводить с гемофилиями, наследственными тромбоцитопатиями, тромбоцитопениями, дефицитами других факторов свертываемости крови (VII, X, XI, XII, XIII). Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению болезни Виллебранда [8], а также зарубежным источникам [9], в качестве мер профилактики рекомендуется осмотр пациентов гематологом, стоматологом, гинекологом и ортопедом дважды в год, остальными специалистами — по необходимости.

Медикаментозное лечение показано пациентам с эпизодами умеренных или тяжелых спонтанных или посттравматических кровотечений либо с рецидивирующими кровотечениями любой степени тяжести, снижающими качество жизни ребенка, а также в случаях, когда планируется хирургическое вмешательство [8]. С этой целью предлагается использовать синтетический аналог вазопрессина (десмопрессин), ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота, аминокaproновая кислота), концентрат FVIII с добавлением фактора Виллебранда [8]. Пациентам с тяжелой формой болезни Виллебранда с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы может быть рекомендовано профилактическое введение препаратов заместительной терапии в домашних условиях [9]. С профилактической целью раз в год рекомендуется контролировать показатели АЧТВ, ристотетин-кофакторную активность (von Willebrand Factor ristocetin cofactor activity, VWF:RCo), активность фактора VIII, клинического анализа крови [8, 9].

При планировании хирургического лечения пациентов с болезнью Виллебранда по поводу сопутствующих заболеваний необходимы участие хирурга, анестезиолога, гематолога и любых других врачей, участвующих в лечении пациента, а также контроль вышеперечисленных показателей коагулограммы и факторов свертывания крови [8, 9]. В таких случаях в зависимости от лабораторных и клинических данных (проявления кровоточивости в момент исследования) индивидуально решается вопрос о проведении периоперационной профилактики путем введения концентратов факторов свертывания (FVIII + FW) и использования десмопрес-

Рисунок. Хронология течения болезни Виллебранда у пациентки Э., ключевые события
Figure. Chronology of the von Willebrand disease course in patient E., key events



сина при развитии кровотечения в послеоперационном периоде [10]. Так, например, у пациентов с незначительным риском кровотечения по шкале RBQ или при малых хирургических операциях (например, оральные, стоматологические, вагинальные) часто можно использовать только антифибринолитическую терапию [10]. При подготовке пациентов к полостным хирургическим вмешательствам или при массивных кровотечениях рекомендуется введение концентратов факторов свертывания (FVIII + FW) с сопроводительной терапией ингибиторами фибринолиза [10].

Среди передовых методов лечения болезни Виллебранда 1-го и 2-го типов в качестве препарата первой линии у пациентов старше 2 лет применяется десмопрессин, который стимулирует высвобождение фактора Виллебранда и может способствовать увеличению концентрации FVIII [10]. У пациентов с нетяжелыми формами болезни Виллебранда возможно применение препаратов десмопрессина внутривенно, подкожно или в виде назального спрея [10]. Применение у детей в возрасте до 4 лет противопоказано. Десмопрессин также противопоказан при болезни Виллебранда 3-го типа из-за недостаточной эффективности и при типе 2В из-за повышенного связывания с тромбоцитами с последующей тромбоцитопенией [10]. Многие пациенты с болезнью Виллебранда 2-го типа не реагируют на десмопрессин и нуждаются в других методах лечения [10]. Таким больным, а также пациентам с болезнью Виллебранда 3-го типа показана инфузия концентрата фактора свертывания VIII, который содержит и компоненты фактора Виллебранда [10]. Предпочтительно использовать препараты, в которых содержание фактора VIII не превышает концентрацию фактора Виллебранда, так как избыточная активность фактора VIII в крови больных с болезнью Виллебранда может привести к развитию тромбозов [10]. Препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры фактора Виллебранда, обладают более выраженным гемостатическим эффектом [10]. Для патогенетической терапии пациентов с болезнью Виллебранда 3-го типа в настоящее время доступны только очищенные вирусинактивированные препараты из группы «Факторы свертывания крови» — FVIII, фактор Виллебранда, FVIII + фактор Виллебранда, изготовленные из донорской плазмы человека [10]. При применении изолированного концентрата фактора Виллебранда для остановки кровотечения у пациентов с 3-м типом или тяжелым 1-м типом болезни дополнительно показано введение концентрата FVIII [11]. Целевая доза препарата перед хирургическим вмешательством должна определяться индивидуально — в зависимости от типа процедуры и кровотечений в анамнезе [11].

Решение о применении гемостатического препарата принимают пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога. Пациентам с болезнью Виллебранда регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией [11]. Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы, желудочно-кишечных и маточных кровотечениях профилактический режим оптимален. Профилактическое применение концентрата факторов свертывания (FVIII + FW)

рекомендовано пациентам с тяжелым клиническим течением болезни Виллебранда (как правило, 3-го типа) с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы [11]. При профилактической терапии рекомендовано контролировать фактор Виллебранда по ситуации, а также в плановом порядке 1 раз в год [11]. Об улучшении состояния здоровья и повышении качества жизни пациентов с болезнью Виллебранда можно судить по отсутствию случаев геморрагического синдрома, регрессу или остановке прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствию спонтанных кровоизлияний [10, 11].

В настоящее время активно исследуют клинические перспективы генной терапии (векторная технология или редактирование генома при помощи трансдукции и трансфекции аутологичных клеток *ex vivo* с последующей трансплантацией реципиенту [12]). Разработка генной терапии, вероятно, позволит устранить ограничения современной заместительной терапии и тем самым положительно повлиять на качества жизни пациентов с болезнью Виллебранда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для своевременной диагностики болезни Виллебранда необходимо соотносить клинические проявления геморрагического синдрома у пациента с данными опросника RBQ и тщательно собранным семейным анамнезом для исключения наследственного характера патологии гемостаза. Необходимо помнить о том, что за «обычными» носовыми кровотечениями могут скрываться серьезные нарушения в системе гемостаза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное добровольное согласие на публикацию результатов лабораторного и инструментального обследования ребенка от его законного представителя не получали. Работа не содержит сведений, на основании которых ребенок может быть идентифицирован.

INFORMED CONSENT

No informed voluntary consent on publishing the laboratory and instrumental examination results of the child was received from his legal representative. This work does not contain any data according to which the child can be identified.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Б. Гордеева — определение концепции, формулирование и развитие идеи написания клинического случая, обеспечение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Доброток — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.А. Болотина — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ю. Бабко — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.Ф. Ждановская — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordeeva — study concept, formulating and developing the idea of clinical case writing, study provision, data processing, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Albina V. Dobrotok — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Elizaveta A. Bolotina — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Alexander Yu. Babko — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Nadezhda F. Zhdanovskaya — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

ORCID

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

Е.А. Болотина

<https://orcid.org/0009-0008-9990-2843>

А.Ю. Бабко

<https://orcid.org/0009-0005-6544-7385>

Н.Ф. Ждановская

<https://orcid.org/0009-0008-2903-5617>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н. и др. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2022. — № 4. — С. 10–24. — doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002> [Okhota SD, Kozlov SG, Avtaeva YN, et al. Von Willebrand factor and cardiovascular pathology. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(4):10–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>]
2. Папаян Л.П. Болезнь Виллебранда: этиология, патогенез, особенности лабораторной диагностики (лекция) // *Вестник гематологии*. — 2021. — Т. 7. — № 4. — С. 32–41. [Papayan LP. Von Willebrand disease: etiology, pathogenesis, peculiarity of laboratory diagnostics (lecture). *Vestnik gematologii*. 2021;7(4): 32–41. (In Russ).]
3. Рождественская Ю.О., Вавин Г.В., Болгова И.В. и др. Алгоритм диагностики болезни Виллебранда // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2022. — № 2. — С. 25–28. — doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-2-25-28> [Rozhdestvenskaya YuO, Vavin GV, Bolgova IV, et al. Algorithm for diagnosing Willebrand's disease. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;(2): 25–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-2-25-28>]
4. Liang Q, Li R. Recent advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *LabMed Discovery*. 2024;1(2):100020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lmd.2024.100020>
5. Newman MF, Walker D, Flanders A. Management of von Willebrand disease for orthognathic surgery: Evidenced-based recommendations and scoping review of the literature. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2024;16:100498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adoms.2024.100498>
6. Corrales-Medina FF, Federici AB, Srivastava A, et al. A need to increase von Willebrand disease awareness: vwdtest.com — A global

initiative to help address this gap. *Blood Rev*. 2023;58:101018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101018>

7. Biss TT, Blanchette VS. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):950–956. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03796.x>

8. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свиринов П.В. *Клинические рекомендации по лечению и диагностике болезни Виллебранда* / Национальное общество гематологов. — 2018. — С. 30. [Zozulya NI, Kumsikova MA, Likhacheva EA, Svirin PV. *Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu i diagnostike bolezni Villebranda*. National Society of Hematology. 2018. p. 30. (In Russ).] Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf. Ссылка активна на 20.04.2025.

9. von Willebrand disease (VWD): Treatment of minor bleeding, use of DDAVP, and routine preventive care. In: *UpToDate*. 2024. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-treatment-of-minor-bleeding-use-of-ddavp-and-routine-preventive-care>. Accessed on November 11, 2024.

10. *Детская гематология: клинические рекомендации* / под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 656 с. [*Detskaya gematologiya: Clinical guidelines*. Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ).]

11. Castaman G, Linari S. Human von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the management of pediatric patients with von Willebrand disease/hemophilia A. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1029–1037. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S87543>

12. Barbon E, Kawecky C, Marmier S, et al. Development of a dual hybrid AAV vector for endothelial-targeted expression of von Willebrand factor. *Gene Ther*. 2023;30(3-4):245–254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41434-020-00218-6>

ПРИЛОЖЕНИЕ
Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) — педиатрический опросник кровоточивости (перевод авторов)

Симптомы	Баллы					
	-1	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	-	Нет или тривиальные (≤ 5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжительностью более 10 мин	Только консультация	Тампонада носовых ходов или коагуляция сосудов зоны Киссельбаха, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кожный геморрагический синдром	-	Нет или тривиальный (диаметр экхимозов ≤ 1 см)	Диаметр экхимозов > 1 см без явной травмы	Только консультация	-	-
Кровотечения из незначительных ран	-	Нет или тривиальные (≤ 5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжительностью более 5 мин	Только консультация или наложение пластырного шва	Хирургический гемостаз или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения из слизистой оболочки ротовой полости	-	Нет	Было хотя бы 1 раз	Только консультация	Хирургический гемостаз или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта	-	Нет	Ассоциировано с анатомической причиной	Только консультация или без идентифицированной причины	Хирургический гемостаз или антифибринолитики, трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина	-
Кровотечения при удалении зубов	Отсутствие кровотечения при удалении ≥ 2 зубов	Нет или не было при удалении одного зуба	Было, за консультацией не обращались	Только консультация	Тампонада или ушивание лунки	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения при хирургических операциях	Отсутствие кровотечения при операциях	Нет или не было при одной операции	Было, за консультацией не обращались	Только консультация	Хирургический гемостаз, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина

Симптомы	Баллы					
	-1	0	1	2	3	4
Меноррагии	-	Нет	Есть жалобы или только консультация	Антифибринолитики или комбинированные оральные контрацептивы	Коретаж или прием препарата железа	Трансфузии компонентов крови, использование концентратов факторов свертывания, десмопрессина или гистеректомия
Послеродовые кровотечения	Не было при ≥ 2 родах	Не было родов или не было кровотечения при одних родах	Было, за консультацией не обращались	Коретаж либо препараты железа или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови, использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина	-
Межмышечные гематомы	-	Не было	Посттравматические, за консультацией не обращались	Спонтанные, за консультацией не обращались	Спонтанные или посттравматические, требующие использования концентратов факторов свертывания или десмопрессина	Спонтанные или посттравматические, требующие хирургического вмешательства или гемотрансфузий
Гемартрозы	-	Никогда	Посттравматические, не требующие специальной терапии	Спонтанные, не требующие специальной терапии	Спонтанные или посттравматические, требующие использования концентратов факторов свертывания или десмопрессина	Спонтанные или посттравматические, требующие вмешательства или гемотрансфузий
Кровотечения в центральной нервной системе	-	Никогда	-	-	Субдуральные, любая терапия	Интрацеребральные, любая терапия
Другие кровотечения: после циркумцизии, из пуповинного остатка, кефалогематома, макрогематурия, после венеопункций, субконъюнктивальные кровоизлияния	-	Нет	Были	Только консультация	Хирургический гемостаз, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина