

Болезнь Виллебранда у женщин

Колосков А.В.^{1,2}, Столица А.А.², Филиппова О.И.^{1,3}

¹ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2, т. (812) 415-18-72

avkoloskov@inbox.ru

²ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»

Федеральный специализированный перинатальный центр, Санкт-Петербург, Россия

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, т. (812) 702-68-54

alexstolica@yandex.ru

³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии

Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д.16., т. (812) 277-10-80

milidoctor@mail.ru

Резюме: Женщины с наследственными нарушениями свертывающей системы крови имеют риск геморрагических осложнений вследствие гемостатических нарушений во время менструации и родов. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается интерес исследователей к проблемам женщин с наследственными нарушениями гемостаза. Это привело к значительному улучшению осведомленности врачей - клиницистов в области патологии системы гемостаза у женщин. Меноррагия является самым распространенным симптомом геморрагического диатеза у женщин с наследственным нарушением свертывания крови и может быть первым или единственным симптомом. Роды для этих женщин также представляют гемостатическую проблему. Проблемы гемостаза требуют специализированного и индивидуального подхода к ведению беременности. Болезнь Виллебранда является наиболее распространенным наследственным нарушением свертывающей системы крови с частотой встречаемости 1 – 2 % в общей популяции. Заболевание вызвано дефицитом или дисфункцией фактора Виллебранда, плазменного белка, который опосредует начальную адгезию тромбоцита в местах повреждения сосуда, а также связывает в циркуляции и стабилизирует фактор VIII. Болезнь Виллебранда не является типичным примером дисфункции плазменного звена свертывающей системы крови, поскольку дефект фактора Виллебранда вызывает, прежде всего, нарушение агрегационной функции тромбоцитов.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, меноррагия, беременность, выкидыш, роды

Von Willebrand disease in women

Koloskov A.V.^{1,2}, Stolitsa A.A.², Philippova O.I.^{1,3}

¹City Hospital № 26, St.Petersburg, Russia

²Almazov federal heart, blood and endocrinology centre

Federal specialized perinatal center, St.Petersburg, Russia

³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal
Medicobiological Agency, Saint-Petersburg

Abstract: Women with inherited bleeding disorders are particularly at risk of bleeding complications from regular haemostatic challenges during menstruation and childbirth. In the last decade, there has been an international research interest in women with inherited bleeding disorders. This has led to considerable progress in the identification of obstetric and gynaecological problems in these women and raising clinical awareness amongst their care providers. Menorrhagia is the commonest bleeding symptoms in women with inherited bleeding disorders and could be the first or only presenting symptom. Childbirth also presents an intrinsic haemostatic challenge to these women. They require specialized and individualized care during pregnancy. von Willebrand's disease is the commonest inherited bleeding disorder with a prevalence of approximately 1 % - 2% in the general population. Disease is bleeding disorder that is caused by deficiency or dysfunction of von Willebrand factor, a plasma protein that mediates the initial adhesion of platelets at sites of vascular injury and also binds and stabilizes blood clotting factor VIII in the circulation. Von Willebrand disease is not a typical example of the dysfunction of the plasma level of coagulation as a defect of von Willebrand factor causes, above all, the violation of the aggregation of platelets.

Keywords: von Willebrand disease, menorrhagia, pregnancy, miscarriage, childbirth

Женщины с наследственными нарушениями свертывающей системы крови имеют риск геморрагических осложнений вследствие гемостатических нарушений во время менструации и родов. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается интерес исследователей к проблемам женщин с наследственными нарушениями гемостаза. Это привело к значительному улучшению осведомленности врачей - клиницистов в области

патологии системы гемостаза у женщин. Меноррагия является самым распространенным симптомом геморрагического диатеза у женщин с наследственным нарушением свертывания крови и может быть первым или единственным симптомом. Роды для этих женщин также представляют гемостатическую проблему. Проблемы гемостаза требуют специализированного и индивидуального подхода к ведению беременности [1].

Болезнь Виллебранда является наиболее распространенным наследственным нарушением свертывающей системы крови с частотой встречаемости 1 – 2 % в общей популяции [2,3]. Заболевание вызвано дефицитом или дисфункцией фактора Виллебранда, плазменного белка, который опосредует начальную адгезию тромбоцита в местах повреждения сосуда, а также связывает в циркуляции и стабилизирует фактор VIII. Болезнь Виллебранда не является типичным примером дисфункции плазменного звена свертывающей системы крови, поскольку дефект фактора Виллебранда обуславливает, прежде всего, нарушение агрегационной функции тромбоцитов [4]. Фактор Виллебранда – крупный гликопротеин плазмы, который существует в виде ряда мультимеров с молекулярной массой 800 – 20 000 КДа. Фактор Виллебранда выполняет две важные функции: он является белком-носителем для коагуляционного фактора VIII, защищая его от протеолиза и адгезивным протеином, участвующим во взаимодействии тромбоцитов с сосудистой стенкой. В присутствии фактора Виллебранда период полураспада фактора VIII составляет 8 – 12 часов, а при его отсутствии – может составлять менее 1 часа [5,6]. Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам (главным образом к коллагеновым волокнам) с участием фактора Виллебранда реализуется через рецепторы тромбоцитов GP-Ia/IIa и GP-Ib/V/IX. Точный характер взаимодействия фактора Виллебранда с открытыми субэндотелиальными структурами еще не определен, однако установлено, что сайт для связывания с нитями коллагена находится в домене А3 фактора Виллебранда. При повреждении эндотелиальной выстилки сосуда происходит активация тромбоцитов, что приводит к высвобождению из α -гранул в кровоток мультимерных молекул фактора Виллебранда, повышая концентрацию этого белка в месте повреждения эндотелия сосуда [4,7].

Функция фактора Виллебранда, как адгезивного протеина, является наиболее важной в условиях высоких скоростей сдвига жидкости, имеющих место в системе микроциркуляции. В плазме комплекс фактор VIII – фактор Виллебранда циркулирует как свободный гибкий белковый комплекс, который незначительно взаимодействует с тромбоцитами или эндотелиальными клетками в базовых (физиологических) условиях.

Когда происходит повреждение сосудов, фактор Виллебранда связывается с поврежденными субэндотелиальными структурами (коллаген и т.д.). Высокие скорости сдвига жидкости, которые происходят в условиях микроциркуляции, по всей видимости, вызывают конформационные изменения в мультимерах фактора Виллебранда, которые вызывает адгезию тромбоцитов и их активацию, а затем агрегацию под воздействием активированных на поверхности тромбоцитов фосфолипидов. Это приводит к свертываемости крови, которая также регулируется фактором VIII. Из-за особенностей фибринолиза на поверхности слизистых оболочек, симптомы болезни Виллебранда чаще и в большей степени проявляются в этих тканях. Таким образом, врожденный дефект фактора Виллебранда может быть причиной кровотечения, вследствие нарушения адгезии тромбоцитов или нарушения образования фибринового сгустка [7,8].

Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелиальных клетках сосудов и в мегакариocyтах костного мозга. Первичный продукт, состоящий из 2813 аминокислот, подвергается переработке в эндоплазматическом ретикулуме для удаления сигнального пептида и формирования димеров профактора Виллебранда. В дальнейшем, в процессе пассажа через аппарат Гольджи, димеры профактора Виллебранда с молекулярной массой 500 кДа соединяются при помощи образования дисульфидных связей в мультимерные структуры с молекулярной массой до 20 000 кДа. Затем происходит значительная посттрансляционная модификация фактора Виллебранда, включающая гликозилирование, сульфатирование и расщепление пропептида. Зрелый белок фактора Виллебранда секретируется непосредственно в плазму или субэндотелиальный матрикс, или хранится в тельцах Вейбеля - Паладе в эндотелиальных клетках и α -гранулах тромбоцитов [4,7].

Эндотелиальный фактор Виллебранда конституционально секретируется в кровь или в субэндотелиальный матрикс. Его концентрация в кровотоке возрастает после острого выделения в ответ на повреждение сосудов или под воздействием стимулирующих факторов [7, 9]. Локальная секреция крупных мультимеров фактора Виллебранда с молекулярной массой более 10 000 кДа из телец Вейбеля - Паладе и α -гранул тромбоцитов в местах повреждения сосудов обеспечивает высокую активность фактора Виллебранда для осуществления гемостаза. Однако, поскольку данные мультимеры находясь в циркулирующей крови, обладают высокой тромбогенной активностью, их присутствие в кровотоке должно строго регулироваться. Это достигается путем разрушения мультимеров высокой молекулярной массой, выделенных в плазму из эндотелиальных клеток, под воздействием специфической металлопротеазой ADAMTS-

13. Под воздействием протеазы ADAMTS 13, расщепляющей связь Y1605-M1606 в домене A2, мультимеры быстро распадаются на более мелкие полимеры (содержащие около 40 мономеров) с молекулярной массой менее 10 000 кДа [10,11]. Полимеры фактора Виллебранда циркулируют в кровотоке с периодом полураспада 8 – 12 часов. Механизмы утилизации фактора Виллебранда еще не полностью понятны, но последние данные свидетельствуют о роли макрофагов в удалении комплекса фактор Виллебранда / фактор VIII в печени и селезенке [12,13].

Ген фактора Виллебранда человека находится на коротком плече 12 хромосомы. Он включает в себя 52 экзона, охватывающих 178 kb и дающих начало 9 kb мРНК. Анализ гена фактора Виллебранда осложняется наличием необрабатываемого псевдогена, расположенного на длинном плече 22 хромосомы. Псевдоген соответствует экзонам 23-34 гена фактора Виллебранда и имеет 97 % гомологии в последовательностях. Мутации, вызывающие болезнь Виллебранда были выявлены в гене фактора Виллебранда. В отличие, от гемофилии, при которой единственная крупная перестройка гена вызывает обычно тяжелое заболевание, при болезни Виллебранда подобных повторяющихся мутаций нет. Существует хорошая корреляционная связь между расположением мутации в гене фактора Виллебранда и подтипом болезни Виллебранда [7,8].

Еще ряд факторов оказывает влияние на уровень фактора Виллебранда в плазме. Уровень фактора Виллебранда в плазме взаимосвязан с группой крови АВ0. Лица с группой крови 0 имеют более низкий уровень фактора Виллебранда, чем лица с другими группами. В исследовании, выполненном на группе из 1101 донора крови, средний уровень фактора Виллебранда (антиген фактора Виллебранда) распределился следующим образом: группа крови 0 – 74 МЕ/дЛ (разброс от 36 МЕ/дЛ до 157 МЕ/дЛ), группа крови А – 106 МЕ/дЛ (разброс от 48 МЕ/дЛ до 234 МЕ/дЛ), группа крови В – 117 МЕ/дЛ (разброс от 57 МЕ/дЛ до 241 МЕ/дЛ), группа крови АВ – 123 МЕ/дЛ (разброс от 64 МЕ/дЛ до 238 МЕ/дЛ) [14]. Кроме того, при генотипе А0, уровень фактора ниже, чем при генотипе АА [15]. Вероятно, что скорость синтеза фактора Виллебранда не зависит от групповой принадлежности в системе АВ0, но у лиц с группой крови 0 период полураспада фактора Виллебранда короче. У лиц с группой крови 0 период полураспада равен примерно 10 часам, против 25,5 часов у лиц с другими группами крови [8,16-18]. Не ясно имеет ли влияние группа крови АВ0 на удельную активность фактора Виллебранда [14].

Хотя стратификация референсных значений для антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag) и ристоциетин – кофакторной активности фактора Виллебранда (VWF:RCo)

была рекомендована в отношении лиц с группой крови 0 и для лиц с иными группами крови по данной системе, имеющаяся информация поддерживает концепцию, что несмотря на групповую принадлежность по системе АВ0 и связанный с ним диапазон колебания уровня фактора Виллебранда, наибольшее определяющее значение для клинического диагноза имеют симптомы кровоточивости и низкий уровень фактора Виллебранда [8,19]. Поэтому, представляется более полезным референсное тестирование уровня фактора Виллебранда в популяции в целом, нежели стратификация с привязкой к группам крови по системе АВ0 [8].

Две другие гликозилтрансферазы, ответственные за группы крови по системе Льюис и по системе выделения, тесно связаны с АВ0 группой. Было показано, что гомозиготные выделители (SeSe) имеют более высокий уровень фактора Виллебранда, чем гетерозиготные или не выделители. В то время, как влияние системы Льюис на фактор Виллебранда не обнаружено [20]. Исследования генома подтвердили связь между локусом группы крови АВ0 и уровнем фактора Виллебранда в плазме и продемонстрировали, что и другие хромосомы могут участвовать в этом процессе [21].

Этнические различия в уровне фактора Виллебранда, вероятно, будут в значительной степени связаны с различиями по встречаемости группы крови АВ0, хотя в одном исследовании у 19 афроамериканских женщин был более высокий уровень фактора Виллебранда по сравнению со 123 женщинами контрольной группы, даже при учете фактора группы крови по системе АВ0 [22]. В другом исследовании, антиген фактора Виллебранда, но не показатель ристоцитин - кофакторной активности фактора Виллебранда, был выше у афроамериканских женщин по сравнению со светлокожими американками (123 МЕ/дЛ против 103 МЕ/дЛ) [23].

Болезнь Виллебранда, как правило, наследуется аутосомно и, таким образом, дети обоего пола могут унаследовать это состояние. По данным Всемирной федерации гемофилии на лица мужского пола приходится 41 % случаев болезни Виллебранда, а на лиц женского пола, соответственно, 59 % случаев. В настоящее время болезнь Виллебранда подразделяют на три основные категории (типа), одну из которых (2 тип) подразделяют на четыре подтипа исходя из варианта функционального дефекта (2А, 2В, 2М and 2N). Наиболее распространенным является 1 тип болезни Виллебранда (частичный количественный дефект фактора Виллебранда) – 70 - 75 % от всех случаев заболевания. Частота встречаемости болезни Виллебранда 2 типа (качественный дефект – функциональная неполноценность фактора Виллебранда) составляет 10 – 25 %. При этом

частота встречаемости по подтипам распределяется следующим образом: подтип 2А (отсутствие крупных мультимеров фактора Виллебранда) – 10 – 20 %; подтип 2В (повышенная аффинность фактора Виллебранда к тромбоцитарному рецептору GP-Ib в сочетании с отсутствием крупных мультимеров фактора Виллебранда) – около 3%; подтип 2М (М – мультимеры) - сниженная аффинность фактора Виллебранда к тромбоцитарному рецептору GP-Ib без нарушения мультимерной структуры – около 5 %; подтип 2N (N – Нормандия, географическая область, где были описаны первые пациенты) - сниженная аффинность фактора Виллебранда к фактору VIII – около 3 %. во Франции, имеет место следующее распределение: подтип 2А – 30%, 2В – 28 %, 2М – 8 % и 2N – 34%. В Боне, Германия, частота встречаемости подтипов распределилась следующим образом: 2А – 74%, 2В – 10 %, 2М – 13 % и 2N – 3,5% [1,4,7,8].

Наиболее редким является 3 тип болезни Виллебранда (практически полное отсутствие фактора Виллебранда), уровень фактора VIII также обычно очень низкий (1-9 МЕ/дЛ) [8]. Распространенность в популяции точно неизвестна, но по оценкам (на 1 миллион населения) этот показатель составляет в Италии 0,55, в Северной Америке – 1,38, в Швеции – 3,12 и в Израиле – 3,2 [24-26]. В регионах, где характерно кровное родство показатель может составлять 6 на миллион [27].

Риск передачи болезни Виллебранда 1 типа от женщины к её ребенку составляет 50 %. Однако, только 33% детей, рожденных этими женщинами, имеют клинические проявления болезни Виллебранда, вероятно из-за переменной пенетрантности и экспрессии аномального гена [28]. Это положение справедливо и для 2А типа болезни Виллебранда и большинства случаев 2В типа. Тем не менее, ситуация с наследованием является более сложной для других подтипов болезни Виллебранда 2 типа. Болезнь Виллебранда 3 типа является аутосомно-рецессивным расстройством, лица с клиническими проявлениями заболевания являются гомозиготными или носителями сочетания гетерозиготных мутаций. Если в семье родился ребенок с болезнью Виллебранда 3 типа, то риск рождения последующего ребенка с данным расстройством составляет 25 % [1].

В целом уровень фактора Виллебранда в плазме у клинически здоровых лиц изменяется в шестикратном диапазоне от 40 до 240 МЕ/дЛ [29]. Вполне вероятно, что наличие болезни Виллебранда и её тяжесть часто определяется сочетанием различных факторов, которые в некоторых ситуациях могут скрывать диагноз. Геморрагический синдром при данной патологии неоднороден, может меняться с течением времени,

исчезать на довольно продолжительное время, затем появляться вновь, нередко возникает спонтанно, вследствие незначительной травмы, хирургического вмешательства или после бактериальной, либо вирусной инфекции, а в ряде случаев какие-либо геморрагические проявления могут отсутствовать вовсе. У ряда пациентов геморрагические проявления снижают качество жизни с момента рождения, у других лиц, ранее считавших себя здоровыми, болезнь Виллебранда, «заболевание - хамелеон», может проявиться неожиданно массивным, нередко угрожающим кровотечением при травмах, во время операции, родов и в послеродовом периоде [4].

Меноррагия или чрезмерное менструальное кровотечение является распространенной клинической проблемой среди женщин репродуктивного возраста [30]. Меноррагия субъективно определяется как жалоба на тяжелые циклические менструальные кровотечения, происходящие в течение нескольких последовательных циклов. Объективно оно определяется как общая менструальная кровопотеря более 80 мл за менструацию (используется алкалиновый гематиновый метод). Оценивать менструальную кровопотерю объективными методами трудно, поскольку они включают специализированные исследования, занимают много времени и требуют сбора санитарного материала. В результате в клинической практике, как правило, прибегают к субъективной оценке, опирающейся на описания пациентки. Эти методы, к сожалению, неточны, поскольку имеет место отсутствие корреляции между впечатлениями пациента и объективной оценкой объема потери крови [31].

Описательный график оценки потери крови является полуобъективным методом оценки менструального кровотечения в зависимости от количества и насыщенности использованных гигиенических прокладок или тампонов. Было показано, что оценка по описательной системе более 100 баллов достаточно точно выявляет меноррагию с чувствительностью 86 % и специфичностью 89 %. Хотя корректность данного теста обсуждалась, он прост в использовании и в настоящее время является лучшим практическим инструментом для оценки менструальной кровопотери [1].

Установлено, что около 30 % женщин жалуются на меноррагии. Ежегодно примерно одна из 20 женщин в возрасте 30-49 лет консультируются со своим врачом общей практики по этой причине. Меноррагия является основной жалобой, которую предъявляют женщины, обращаясь к гинекологу, и она же фигурирует в двух третях всех наблюдений, закончившихся выполнением гистерэктомии. Меноррагия может быть

связана с местными и системными причинами, однако в 50 % случаев патология остается нераспознанной [32-34].

Меноррагии могут быть связаны с нарушениями гемостаза. В ходе опроса, 102 женщин с болезнью Виллебранда, зарегистрированных в центрах лечения гемофилии в США, 95% женщин сообщили о меноррагиях, но 61% женщин из контрольной группы также сообщили о наличии меноррагии [35]. В ряде исследований сообщается о распространенности БВ между 5% и 20% среди женщин, которые имеют меноррагию [36,37]. Таким образом, специфичность меноррагии, в качестве предиктора болезни Виллебранда, можно оценить как 5 – 20 %. Три признака достаточно значимо указывают на чрезмерные менструальные кровопотери более 80 мл: 1) сгустки больше 1 дюйма (2,5 см) в диаметре; 2) низкий уровень ферритина и 3) необходимость менять прокладку или тампон чаще, чем через 1 час [38]. Клинические проявления меноррагии могут быть изменены сопутствующими заболеваниями или приемом лекарств. Например, использование аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов может усугубить склонность к кровотечениям, в то время как использование оральных контрацептивов может снижать кровоточивость у женщин с болезнью Виллебранда [8].

Хотя связь меноррагии с патологией свертывающей системы крови давно признана, значимость расстройств системы гемостаза в качестве возможной причины идиопатической меноррагии часто недооценивается. Женщины не всегда направляются врачами на углубленный скрининг нарушений гемостаза, даже если у них не выявляется патология органов малого таза. Исследование свертывающей системы крови если и назначается гинекологами, то в большинстве случаев это исследование ограничивается рутинными тестами, редко выявляющими наследственные нарушения свертывающей системы крови, в том числе и болезнь Виллебранда. По результатам опроса в Великобритании только 13 % врачей - гинекологов назначают стандартный скрининг гемостаза и только 2 % процента назначали исследования с целью исключения или подтверждения болезни Виллебранда у пациенток с меноррагией и отсутствием патологии органов малого таза [39]. Аналогичные результаты были получены в США, лишь 17 % врачей – гинекологов назначают рутинные тесты для оценки системы гемостаза женщинам репродуктивного возраста с меноррагией и только 4 % осведомлены о необходимости рассмотреть болезнь Виллебранда в качестве причины меноррагии [40].

Выполнены международные исследования для оценки распространенности наследственных нарушений свертываемости крови у женщин с меноррагиями. В

системном обзоре по результатам 11 исследований, оценивавших распространенность болезни Виллебранда, и охватившем результаты обследования 988 женщин с меноррагиями, были опубликованы сведения об общей частоте встречаемости болезни Виллебранда равной 13 %, с разбросом данного показателя в индивидуальных исследованиях от 5 % до 24 % [41]. Распространенность была выше в европейских исследованиях по сравнению с североамериканскими исследованиями (18 % против 10 %). Это объяснилось авторами как результат различий в методе оценки менструальной кровопотери и вербовки волонтеров для исследования, этническим составом, а также лабораторными критериями для постановки диагноза БВ [1]. Помимо болезни Виллебранда у пациенток с меноррагиями выявляется патология тромбоцитов и дефицит других факторов свертывающей системы крови [42-44].

Тяжелые, длительные и нерегулярные менструальные кровотечения - частые жалобы у девочек-подростков. Это может быть следствием незрелости гипоталамо – гипофизарно – яичниковой оси, приводящей к ановуляторным циклам [45]. Однако значительная часть этих случаев в качестве основного заболевания может иметь нарушения свертывающей системы крови [46,47]. У восьми из 14 девочек - подростков с меноррагиями без тромбоцитопении, после всестороннего обследования основной причиной являлось нарушение свертывающей системы крови [46]. В ретроспективном исследовании 106 девочек - подростков с меноррагиями у 11 (10,4 %) пациенток было установлено, что в основе меноррагии лежит нарушение свертываемости крови. Семейный анамнез геморрагического диатеза был в этом исследовании значимым предиктором нарушения системы гемостаза [47]. Острые подростковые меноррагии, требующие госпитализации также являются значимым предиктором нарушений свертывающей системы крови. Первичное расстройство коагуляции были обнаружены у 19 % девочек из тех, которые были госпитализированы в детскую больницу по поводу острых меноррагий У четверти из них имело место снижение гемоглобина менее 100 г/л, одна треть из них нуждалась в трансфузии эритроцитных компонентов крови [48]. В другом исследовании, из 46 девочек - подростков с меноррагиями, потребовавшими госпитализации в стационар, у 15 девочек (33%) основной причиной меноррагии являлось нарушение системы гемостаза, болезнь Виллебранда была диагностирована в пяти наблюдениях [49]. Неизвестно является ли подростковая меноррагия более характерным признаком заболевания свертывающей системы крови. В исследовании 115 женщин с меноррагией, частота выявления нарушений гемостаза у подростков, женщин

репродуктивного возраста и в предменопаузе оказалась схожей [50]. Облегчение в выраженности проявлений меноррагии у женщин можно объяснить увеличением уровней фактора Виллебранда и фактора VIII с возрастом [51].

Женщины с врожденными нарушениями системы гемостаза подвергаются риску ряда гинекологических проблем, возможно с более высокой вероятностью, чем женщины без нарушений свертывающей системы крови. Опубликован обзор, обобщивший результаты 15 исследований, наблюдений за женщинами с нарушениями свертывающей системы крови у которых было отменно развитие одной или более геморрагических овариальных кист [52]. В одном из проанализированных исследований частота встречаемости геморрагических кист составила 6,8 % (у 9 из 136 женщин с болезнью Виллебранда) [53]. В другом исследовании описано два случая спонтанных гематом широкой связки матки в серии наблюдений, состоящей из восьми женщин с болезнью Виллебранда [54]. Женщины с нарушениями свертывающей системы крови более уязвимы к кровотечениям из разрыва фолликула яичника. Во время овуляции яйцеклетка выходит в брюшную полость из разрыва фолликула яичника. Этот процесс, как правило, не связан с какой-либо значительным объемом кровотечения, но кровотечение может быть более значимым у женщин с нарушениями свертывающей системы крови. В результате в брюшную полость может излиться избыточное количество крови, а в остатках фолликула или желтого тела может сформироваться геморрагическая киста яичника [1].

В ходе опроса 81 женщины с болезнью Виллебранда 1 типа, 60 женщин сообщили об овариальной боли в середине цикла со средней интенсивностью 4 по шкале от 1 – 10, похожую на боль, которая сопровождает их менструацию [55]. В двух третях случаев, связанных с болью в середине цикла, методом УЗИ было продемонстрировано наличие жидкости в полости таза. Это говорит о том, что овариальная боль связана с кровотечением во время овуляции и может объяснить то, что большое количество женщин с болезнью Виллебранда страдает от этого [56]. Рецидивы геморрагических кист яичников может быть само по себе проявлением нарушения свертывающей системы крови [57].

Эндометриоз представляет собой воспалительное заболевание, характеризующиеся наличием ткани эндометрия внематочной локализации. Несколько исследований продемонстрировали увеличение частоты эндометриоза у женщин с тяжелыми менструациями [58] предположительно в связи с увеличением скорости ретроградных менструаций, вероятностной этиологической причины эндометриоза [59]. Таким образом,

женщины с нарушением свертываемости крови, которые имеют меноррагии, по-видимому, подвергаются повышенному риску развития эндометриоза. В ходе обследования 102 женщин с болезнью Виллебранда, 30 % женщин сообщили о эндометриозе по сравнению с 13 % в контрольной группе [60].

Дисменоррея (боль и дискомфорт во время менструации) является широко распространенной гинекологической жалобой. Дисменоррея подразделяется на первичную или вторичную. Первичная дисменоррея возникает в отсутствии органической патологии и обычно начинается в подростковом возрасте. Распространенность дисменорреи является самым высоким среди девочек - подростков и составляет, в зависимости от метода оценки, от 60 % до 93 % [61]. Вторичная дисменоррея вызвана патологией органов малого таза (эндометриоз, аденомиоз, миома). Женщины с нарушением свертывающей системы крови обычно испытывают дисменоррею. Это может быть объяснено распространенностью меноррагии среди них. Было установлено, что тяжесть дисменорреи и показатель снижения качества повседневной жизни были выше у женщин с нарушениями свертываемости крови, чем в контрольной группе [62]; 52 % женщин с нарушениями свертывающей системы крови сообщили о средней, тяжелой или очень тяжелой боли во время менструации по сравнению с 28 % женщин из контрольной группы. В другом исследовании, 86 % (70 из 81) женщин с болезнью Виллебранда 1 типа сообщили о наличии менструальных болей с оценкой 4 балла по шкале от 1 до 10 баллов [1,55].

Самопроизвольный аборт на раннем сроке беременности является достаточно распространенным событием в общей популяции и встречается с частотой 12 – 13,5 % от общего количества установленных беременностей [63]. Если женщинам выполняется серийное исследование уровня хорионического гонадотропина, то показатель выкидышей увеличивается до 31 % [64]. В двух исследованиях женщин с болезнью Виллебранда частота выкидышей составила 22 % и 25 %, соответственно [65,66]. Помимо выкидышей, во время беременности регистрируются геморрагические осложнения [67,68]. Kadir et al. сообщили, что обнаружили кровотечения у 33 % женщин с БВ в течение первого триместра беременности [65]. С учетом данного обстоятельства, а также хорошо известной связи развития кровотечения у лиц предрасположенных или страдающих коагулопатиями с приемом препаратов, таких как аспирин, клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин, фракционированный и нефракционированный гепарин, недопустимо назначение дезагрегантов и

антикоагулянтов беременным женщинам без наличия у них достоверных показаний для подобной терапии. Это особенно актуально в ситуациях, когда достоверно неизвестно страдает женщина нарушением свертывающей системы крови (коагулопатией) или нет.

В ходе исследования 102 женщин с болезнью Виллебранда, была зарегистрирована высокая частота (по сравнению с контрольной группой) – гиперплазии эндометрия (10 % против 1 %), полипов эндометрия (8 % против 1 %) и миомы (32 % против 17 %) [60]. Все эти состояния могут манифестировать кровотечением. Закономерно, что женщины с патологией свертывающей системы крови имеют наиболее выраженную симптоматику геморрагических диатезов. Тем не менее, в настоящее время нет достаточных доказательств того, что эти состояния являются более распространенными среди женщин с нарушениями свертывающей системы крови, необходимы дальнейшие исследования в этой области [1].

Гемостатический ответ на беременность различается в зависимости от типа и подтипа болезни Виллебранда. При 1 типе болезни Виллебранда обычно отмечается прогрессивное увеличение коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C), антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag) и активности фактора Виллебранда (VWF:AC), а также отмечается корректировка в сторону укорочения времени кровотечения [54,65]. Показатели первичного гемостаза, особенно у женщин с болезнью Виллебранда 1 типа значительно улучшаются во время беременности [69,70]. Большинство женщин с болезнью Виллебранда 1 типа достигают нормальных (для небеременных) уровней фактора Виллебранда в третьем триместре [71].

В серии, состоявшей из 24 наблюдений беременностей у 13 женщин с болезнью Виллебранда 1 типа, оцененных ретроспективно, было отмечено, что уровни фактора VIII и фактора Виллебранда поднялись выше исходного значения с коэффициентом 1,5 в большинстве наблюдений. Тем не менее, при базовом значении фактора Виллебранда менее 15 МЕ/дЛ (4 из 14 случаев) ожидаемо составило в третьем триместре уровень менее 50 МЕ/дЛ [70].

При 2 типе БВ уровни фактора VIII и фактора Виллебранда часто увеличиваются во время беременности, но в большинстве исследований отмечено минимальное или вообще отсутствующее изменение уровня активности фактора Виллебранда и сохранение патологической структуры мультимеров, что отражает увеличение производства аномального ФВ [54,70,71]. Несмотря на увеличение во время беременности продукции фактора VIII и фактора Виллебранда, уровень фактора VIII часто остается низким у

женщин с БВ 2 N типа из-за нарушения связывания с аномальным фактором Виллебранда [72]. В подтипе 2 В БВ во время беременности может развиваться или утяжелиться тромбоцитопения из-за увеличения выработки аномальных промежуточных мультимеров фактора Виллебранда, которые связываются с тромбоцитами и вызывают их спонтанную агрегацию [73].

У женщин с 3 типом болезни Виллебранда уровни фактора VIII и фактора Виллебранда практически не увеличиваются во время беременности [54,61] [65,74].

В связи со значительной изменчивостью гемостатического ответа у беременных с болезнью Виллебранда, важное значение имеет регулярный мониторинг уровня фактора Виллебранда и уровня фактора VIII. Эти исследования должны выполняться в начале беременности, при выполнении любых инвазивных процедур и в третьем триместре. У женщин с болезнью Виллебранда 2 В типа необходимо также контролировать количество тромбоцитов [73]. При снижении активности фактора Виллебранда менее 50 МЕ/дЛ, необходимо выполнять профилактическое лечение концентратами фактора Виллебранда при выполнении любых инвазивных процедур и при ведении родов [1].

Вполне вероятно, что женщины представляют большую геморрагическую готовность, если они испытывают кровотечения в ранние сроки беременности. Тем не менее, существует повышенный риск кровотечений, связанных с самопроизвольным абортom или при выполнении медицинского аборта [65,66,74]. В одном из исследований отмечено, что 10 % спонтанных абортов были осложнены кровотечениями, потребовавшими выполнения гемотрансфузий. Кроме того, периодическое кровотечение через 2 недели после выкидыша произошло в 30 % случаев [65]. Фактор VIII и фактор Виллебранда не существенно нарастают до второго триместра беременности [71]. Таким образом, уровень факторов необходимо контролировать у женщин с самопроизвольными абортами и если они планируют прерывать беременность. Необходимо проводить профилактическое лечение, при снижении активности фактора Виллебранда менее 50 МЕ/дЛ [1,8].

Женщины с болезнью Виллебранда подвергаются повышенному риску первичного послеродового кровотечения (более 500 мл в первые 24 часа после родов) и вторичного послеродового кровотечения (от 24 часов до 6 недель) вследствие быстрого снижения активности факторов свертывания крови после родов. В трех исследованиях, в которые в общей сложности вошла 51 женщина с информацией о 92 случаях родов, первичные послеродовые кровотечения отмечались у 16 – 29 % рожениц, а вторичные

кровотечения у 20 – 29 % родильниц [54,65,71]. Риск послеродовых кровотечений может быть уменьшен активным управлением в третьем периоде родов и минимизацией травматизации женских половых органов и промежности [1].

Необходимо проверять уровни фактора Виллебранда у родильниц, особенно если активность факторов была низкой до беременности. После родов ребенка и плаценты, матка должна сократиться и сосуды матки должны сжаться для предотвращения кровотечения. Нарушение сокращения матки является единственной наиболее важной причиной послеродового кровотечения [75]. При отсутствии нарушений гемостаза, вторичное кровотечение является редким и происходит в менее чем 1 % родов [76]. Женщины с болезнью Виллебранда имеют более высокий риск послеродового кровотечения, чем в контрольной группе. У 20 - 25 % женщин с болезнью Виллебранда, отмечаются послеродовые кровотечения, что является в 20 раз чаще по сравнению со здоровыми женщинами [35,65,71].

Динамика снижения активности ФВ после родов вариабельна. Есть отдельные сообщения о снижении этого показателя с 41 до 9 МЕ/дЛ за неделю [71] и о снижении уровня активности на половину в течение 24 часов после родов [77]. С другой стороны, есть сообщения, что уровень фактора Виллебранда, который повышается во время беременности, возвращается к исходному уровню в течение 21 дней. Сообщалось о частом развитии вагинальных кровотечений у женщин с болезнью Виллебранда через 2 - 3 недели после родов, средний срок развития послеродовых кровотечений у женщин с болезнью Виллебранда составляет $15,7 \pm 5,2$ дней [8,78].

Гематома промежности, редкое осложнение вагинальных родов, происходит с определенной частотой у женщин с болезнью Виллебранда. Greer et al. сообщили об одном случае случаях развития гематомы при анализе результатов 13 вагинальных родов [67]. Также имеется сообщение о трех случаях развития гематом промежности при анализе результатов 49 вагинальных родов [65]. Это относительно высокая частота по сравнению с частотой 2,2 гематомы на 1000 вагинальных родов в когорте 26 187 спонтанных или оперативных вагинальных родов [79].

Это свидетельствует о необходимости профилактики и/или тщательного наблюдения в течение нескольких недель после родов. Риск послеродовых кровотечений представляется выше у женщин со 2 и 3 типом БВ, особенно при снижении после родов активности факторов ниже 50 МЕ/дЛ. В этих случаях необходимо поддерживать активность факторов выше указанного уровня, используя десмопрессин или концентрат

факторов, в течение 3 дней после естественных родов или 5 дней после кесарева сечения [1,8].

Список литературы.

1. Lee C.A., Chi C., Pavord S.R. et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization // *Haemophilia*. - 2006. – V. 12. – P. 301-336.
2. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease // *Blood*. – 1987. – V.69. – P. 454–459.
3. Werner E.J., Broxson E.H., Tucker E.L. et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study // *J. Pediatr*. – 1993. – V. 123. – P. 893–898.
4. Мамаев А.Н. Коагулопатии // М.:ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 264 с.
5. Noe D.A. A mathematical model of coagulation factor VIII kinetics // *Haemostasis*. – 1996. – Vol. 26. – P. 289–303.
6. Cattaneo M., Simoni L., Gringeri A., Mannucci P.M. Patients with severe von Willebrand disease are insensitive to the releasing effect of DDAVP: evidence that the DDAVP-induced increase in plasma factor VIII is not secondary to the increase in plasma von Willebrand factor // *Br. J. Haematol*. – 1994. – V. 86. – P. 333–337.
7. Laffan M. Brown S.A., Collins P.W. et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization // *Haemophilia*. - 2004. – V. 10. – P. 119-217.
8. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H. et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) // *Haemophilia*. - 2008. – V. 14. – P. 171-232.
9. Giblin J.P., Hewlett L.J., Hannah M.J. Basal secretion of von Willebrand factor from human endothelial cells // *Blood*. – 2008. – V. 112. – P.957-964.
10. Zheng X., Chung D., Takayama T.K. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Biol. Chem*. – 2001. – V. 276. – P. 41059–41063.
11. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood*. – 2001. – V. 98. – P. 1662-1666.

12. van Schooten C.J., Shahbazi S., Groot E. et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo // *Blood*. – 2008. – V. 112. – P.1704-1712.
13. De Meyer S.F., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue // *Blood*. - 2009. – V. 113. – P. 5049-5057.
14. Gill J.C., EndresBrooks J., Bauer P.J. et al. The effect of AB0 blood group on the diagnosis of von Willebrand disease // *Blood*. – 1987. – V. 69. – P. 1691–1695.
15. O’Donnell J., Boulton F.E., Manning R.A., Laffan M.A. Amount of H antigen expressed on circulating von Willebrand factor is modified by AB0 blood group genotype and is a major determinant of plasma von Willebrand factor antigen levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – V. 22. – P. 335–341.
16. van Schooten C.J., Shahbazi S., Groot E. et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo // *Blood*. – 2008. – V. 112. – P. 1704-1712.
17. Gallinaro L., Cattini M.G., Sztukowska M. et al. A shorter von Willebrand factor survival in 0 blood group subjects explains how AB0 determinants influence plasma von Willebrand factor // *Blood*. – 2008. – V. 111. – P. 3540-3545.
18. Sadler J.E. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programm.* - 2009. - P. 106-112.
19. Favaloro E.J., Lillicrap D., Lazzari M.A. et al. Von Willebrand disease: laboratory aspects of diagnosis and treatment // *Haemophilia*. – 2004. – V. 10 (Suppl.). – P. 164–168.
20. O’Donnell J., Boulton F.E., Manning R.A., Laffan M.A. Genotype at the secretor blood group locus is a determinant of plasma von Willebrand factor level // *Br. J. Haematol.* – 2002. – V. 116. – P. 350–356.
21. Souto J., Almasy L., Soria J. et al. Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: results from the GAIT project // *Thromb. Haemost.* – 2003. – V. 89. – P. 468–474.
22. Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A. et al. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive // *Thromb. Haemost.* – 1999. – V. 82. – P. 1456–1461.
23. Miller C.H., Dilley A., Richardson L. et al. Population differences in von Willebrand factor levels affect the diagnosis of von Willebrand disease in African-American women // *Am. J. Hematol.* – 2001. – V. 67. – P. 125–129.

24. Mannucci P.M., Bloom A.L., Larrieu M.J. et al. Atherosclerosis and von Willebrand factor: I. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel // *Br. J. Haematol.* – 1984. – V. 57. – P. 163–169.
25. Weiss H.J., Ball A.P., Mannucci P.M. Incidence of severe von Willebrand's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – V. 307. – P. 127.
26. Berliner S.A., Seligsohn U., Zivelin A. et al. A relatively high frequency of severe (type III) von Willebrand's disease in Israel // *Br. J. Haematol.* – 1986. – V. 62. – P. 535–543.
27. Sadler J.E., Mannucci P.M., Berntorp E. et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease // *Thromb. Haemost.* – 2000. – V. 84. – P. 160–174.
28. Miller C.H. Genetics of hemophilia and von Willebrand's disease // *Hemophilia in the Child and Adult.* - New York: Masson, - 1982. – P. 29–62.
29. Abildgaard C.F., Suzuki Z., Harrison J. et al. Serial studies in von Willebrand's disease: variability versus «variants» // *Blood.* – 1980. – V. 56. – P. 712–716.
30. Oehler M.K., Rees M.C. Menorrhagia: an update // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82. – P. 405–422.
31. Hallberg L., Hogdahl A.M., Nilsson L., Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1966. – V. 45. – P. 320–351.
32. Rees M.C. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – V. 98. – P. 327–328.
33. Warner P., Critchley H.O., Lumsden M.A. et al. Referral for menstrual problems: cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management // *Br. Med. J.* – 2001.-V. 323. – P. 24–28.
34. Clarke A., Black N., Rowe P. et al. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – V. 102. – P. 611–620.
35. Kirtava A., Drews C., Lally C. et al. B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study // *Haemophilia.* – 2003. – V. 9. – P. 292–297.
36. Dilley A., Drews C., Miller C. et al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – V. 97. – P. 630–636.

37. James A.H., Lukes A.S., Brancazio L.R. et al. Use of a new platelet function analyzer to detect von Willebrand disease in women with menorrhagia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 191. – P. 449–455.
38. Warner P.E., Critchley H.O., Lumsden M.A. 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. – V. 190. – P. 1216–1223.
39. Chi C., Shiltagh N., Kingman C.E.C. et al. Identification and management of women with inherited bleeding disorder: A survey of obstetrician and gynaecologists in the United Kingdom // *Haemophilia.* – 2006. – V. 12. – P. 405–412.
40. Dilley A., Drews C., Lally C. et al. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: perceptions of bleeding disorders as a possible cause // *J. Womens Health. Gen. Based Med.* – 2002. – V. 11. – P. 39–44.
41. Shankar M., Lee C.A., Sabin C.A. et al. Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review // *BJOG.* – 2004. – V. 111. – P. 734–740.
42. Сапаркина М.В., Колосков А.В., Филиппова О.И., Столица А.А. Нарушение функции тромбоцитов, как причина геморрагического диатеза у женщин // *MEDLINE.RU: сетевой журнал.* - 2012. - Том 13. - С. 841–852. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art70.html>, свободный
43. Dilley A., Drews C., Miller C et al. Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – V. 97. – P. 630–636.
44. Philipp C.S., Dilley A., Miller C.H. et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – V. 1. – P.477–484.
45. Falcone T., Desjardins C., Bourque J. et al. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents // *J. Reprod. Med.* – 1994. – V. 39. – P.761–764.
46. Bevan J.A., Maloney K.W., Hillery C.A. et al. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents // *J. Pediatr.* – 2001. – V. 138. – P. 856–861.
47. Jayasinghe Y., Moore P., Donath S. et al. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – V. 45. - P. 439–443.
48. Claessens E.A., Cowell C.A. Acute adolescent menorrhagia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – V.139. – P. 277–280.
49. Smith Y.R., Quint E.H., Hertzberg R.B. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 1998. – V. 11. – P. 13–15.

50. Philipp C.S., Faiz A., Dowling N. et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 105. – P. 61–66.
51. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Thromb. Haemost.* – 1993. - V. 70. – P. 380–385.
52. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders // *Haemophilia.* – 2005. – V. 11. – P. 295–307.
53. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden // *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* - 1973. – V. 238. – P. 1–159.
54. Greer I.A., Lowe G.D., Walker J.J., Forbes C.D. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – V. 98. – P. 909–918.
55. Kouides P.A., Phatak P.D., Burkart P. et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey // *Haemophilia.* – 2000. – V. 6. – P. 643–648.
56. Hann L.E., Hall D.A., Black E.B., Ferrucci J.T. Jr. Mittelschmerz. Sonographic demonstration // *JAMA.* – 1979. – V. 241. – P. 2731–2732.
57. Jarvis R.R., Olsen M.E. Type I von Willebrand's disease presenting as recurrent corpus hemorrhagicum // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 99. – P. 887–888.
58. Vercellini P., De Giorgi O., Aimi G. et al. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – V. 90. – P. 264–268.
59. D'Hooghe T.M., Bambra C.S., Raeymaekers B.M., Koninckx P.R. Increased prevalence and recurrence of retrograde menstruation in baboons with spontaneous endometriosis // *Hum. Reprod.* – 1996. – V. 11. – P. 2022–2025.
60. Kirtava A., Drews C., Lally C. et al. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study // *Haemophilia.* – 2003. – V. 9. – P. 292–297.
61. Davis A.R., Westhoff C.L. Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2001. – V. 14. – P. 3–8.
62. Kadir R.A., Sabin C.A., Pollard D. et al. Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders // *Haemophilia.* – 1998. – V. 4. – P. 836–841.
63. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P. et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study // *Br. Med. J.* – 2000. – V. 320. – P. 1708–1712.

64. Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F. et al. Incidence of early loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – V. 319. – P. 189–194.
65. Kadir R.A., Lee C.A., Sabin C.A. et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – V. 105. – P. 314–321.
66. Foster P.A. The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH // *Thromb. Haemost.* – 1995. – V. 74. – P. 784–790.
67. Greer I.A., Lowe G.D., Walker J.J., Forbes C.D. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – V. 98. – P. 909–18.
68. Chediak J.R., Alban G.M., Maxey B. Von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – V. 155. – P. 618–624.
69. Adashi E.Y. Lack of improvement in von Willebrand's disease during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – V. 303. – P. 1178–1179.
70. Ramsahoye B.H., Davies S.V., Dasani H., Pearson J.F. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature // *Haemophilia.* – 1995. – V. 1. – P. 140–144.
71. Conti M., Mari D., Conti E. et al. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – V. 68. – P. 282–285.
72. Kujovich J.L. von Willebrand disease and pregnancy // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – V. 3. – P. 246–253.
73. Rick M.E., Williams S.B., Sacher R.A., McKeown L.P. Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type IIB von Willebrand's disease // *Blood.* – 1987. – V. 69. – P. 786–789.
74. Caliezi C., Tsakiris D.A., Behringer H. et al. Two consecutive pregnancies and deliveries in a patient with von Willebrand's disease type 3 // *Haemophilia.* – 1998. – V. 4. – P. 845–849.
75. Benedetti T.J. Obstetric hemorrhage / In: Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., eds // *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th edn. New York, NY: Churchill Livingstone. – 2005. – P. 503–538.
76. Hoveyda F., MacKenzie I.Z. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management // *BJOG.* – 2001. – V. 108. – P. 927–930.

77. Hanna W., McCarroll D., McDonald T. et al. Variant von Willebrand's disease and pregnancy // *Blood*. – 1981. – V. 58. – P. 873–879.
78. Roque H., Funai E., Lockwood C.J. von Willebrand disease and pregnancy // *J. Matern. Fetal. Med.* – 2000. – V. 9. – P. 257–266.
79. Gardella C., Taylor M., Benedetti T. et al. The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – V. 185. – P. 896–902.