

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.2-055.5/7-085

Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Климова Н.И., Залепухина О.Э., Константинова В.Н., Ким А.В.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА: ОПЫТ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОРОДСКОГО ЦЕНТРА ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ

Городской центр по лечению гемофилии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника №37», 191186, г. Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Виллебранда (БВ) – наследственное заболевание, передающееся аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем, обусловленное различными количественными и качественными дефектами синтеза фактора Виллебранда (ФВ) и характеризующееся симптомами повышенной кровоточивости. В России 2013 г. был объявлен годом болезни Виллебранда. С целью разработки рекомендаций по совершенствованию специализированной медицинской помощи детям и взрослым с БВ в России в рамках данного мероприятия было проведено ретроспективное исследование со сбором информации о больных, состоящих на учете у гематологов регионов с диагнозом БВ (код по МКБ-10 D 68.0). Было обследовано 86 пациентов с подозрением на БВ из регионов Российской Федерации. Диагноз был установлен или подтвержден у 52 (61,6%) пациентов. Представленные данные подтвердили, что современное состояние лабораторной службы в регионах РФ не позволяет выявлять нарушения в системе гемостаза для установления окончательного диагноза. Применение концентратов фактора свертывания VIII + ФВ представляет для России достаточно новый, пока редко применяемый терапевтический подход для остановки кровотечений у пациентов с БВ. Вместе с тем, по результатам данного исследования, он оказался эффективным во всех случаях его применения.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда; фактор Виллебранда; десмопрессин; антиген фактора Виллебранда; ристоцетин-кофакторная активность.

Для цитирования: Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Климова Н.И., Залепухина О.Э., Константинова В.Н., Ким А.В. Особенности ведения пациентов с болезнью Виллебранда: опыт Санкт-Петербургского городского центра по лечению гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 49-53. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-49-53

Andreeva T.A., Lavrichenko I.A., Klimova N.I., Zalepukhina O.E., Konstantinova V.N., Kim A.V.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE: PRACTICE OF ST.PETERSBURG CITY HEMOPHILIA CARE CENTRE

City Hemophilia Care Centre, 191186, St Petersburg, Russian Federation

Von Willebrand disease (vWD) is a heritable disease, which can be inherited by either autosomal dominant or autosomal recessive, caused by qualitative or quantitative deficiency of von Willebrand factor (vWF) and characterized by excessive bleeding. In Russia 2013 was announced as a year of von Willebrand disease. For elaboration of guidelines on improvement of specific care of children and adults suffering from vWD we carried out a retrospective study. Information regarding the patients registered by regional haematologists with diagnosis of vWD (ICD-10 code D 68.0) was collected. There were examined 86 patients suspected for vWD. The diagnosis was confirmed in 52 (61.6%) patients. This data supported opinion that present status of laboratory service in the Russian regions is not satisfactory for detection of coagulation disorders and final diagnosis justification. Factor VIII concentrate is relatively novel but rare for Russian practice therapeutic approach for bleeding treatment in the patients with vWD. According to the results of the study it was effective in all the cases.

Key words: von Willebrand disease, von Willebrand factor, desmopressin, von Willebrand factor antigen, ristocetin cofactor activity.

For citation: Andreeva T.A., Lavrichenko I.A., Klimova N.I., Zalepukhina O.E., Konstantinova V.N., Kim A.V. Management of patients with von Willebrand disease: practice of St Petersburg City Hemophilia Care Centre. *Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. Russian journal. 2016; 61(1): 49-53. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-1-49-53

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding: Biological samples delivery to St Petersburg was supported by the pharmaceutical company “GlaxoSmithKline” (United Kingdom). All the other study activities had no sponsorship.

Received 24 November 2015

Accepted 11 February 2016

Болезнь Виллебранда (БВ) – наследственное заболевание, передающееся аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем, обусловленное различными количественными и качественными дефектами синтеза фактора Виллебранда (ФВ)

Для корреспонденции:

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Городским Центром по лечению гемофилии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника №37», 191186, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbhc@msn.com.

For correspondence:

Andreeva Tatiana A., MD, PhD, head of City Hemophilia Care Centre, City Outpatient Medical Clinic No37, 191186, St. Petersburg, Russia. E-mail: spbhc@msn.com.

Information about authors:

Andreeva T.A., <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>; Zalepukhina O.E., <http://orcid.org/0000-0001-8813-1272>; Kim A.V. <http://orcid.org/0000-0002-3422-5043>.

и характеризующееся симптомами повышенной кровоточивости.

Известно, что БВ – наиболее широко распространенное заболевание среди геморрагических диатезов. Большинство исследований в различных популяциях определяют распространенность заболевания как 1–2%, т.е. 100 человек на 1 млн населения [1–4].

Аутосомный тип наследования предполагает одинаковую частоту генной трансмиссии у больных обоего пола, но физиологические состояния женского организма, такие как менструация, беременность, роды способствуют более частому проявлению симптомов повышенной кровоточивости среди женщин. По данным различных исследований, женщины составляют примерно 60% больных БВ [5, 6].

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов (n = 86)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Взрослые	63	73,3
Дети	23	26,7
Мужчины	32	37,3
Женщины	54	62,7
Очное обращение	71	82,5
Заочная консультация	15	17,5
Скрининг	62	72
Верификация	24	28

За более чем 85 лет, прошедшие с момента первого описания БВ, патофизиология данного заболевания достаточно хорошо изучена [7]. Известно, что болезнь обусловлена различными количественными и качественными дефектами синтеза ФВ, который выполняет в системе гемостаза две основные функции: инициирует адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда и стабилизирует циркулирующий фактор свертывания крови VIII (ФVIII) за счет образования с ним комплекса.

В зависимости от характера нарушений активности ФВ выделяют три основных типа заболевания:

1-й тип – частичный количественный дефицит ФВ;

2-й тип – качественные изменения структуры и функции ФВ (существует около 20 подтипов, важнейшие из них 2А, 2В, 2М, 2N);

3-й тип – полное отсутствие ФВ.

Каждому из этих типов соответствуют определенные патофизиологические механизмы, которые в значительной степени коррелируют с клиническими особенностями и терапевтическими требованиями [8].

Клинические проявления БВ весьма разнообразны и могут меняться у пациента на протяжении жизни. Наиболее характерны при этой патологии носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения из слизистых оболочек полости рта, легкое образование синяков, кровотечения после удаления зубов, послеоперационные кровотечения. Желудочно-кишечные кровотечения встречаются относительно редко и могут быть связаны с ангиодисплазией. Было также показано, что в слаборазвитых странах более половины пациентов имеют гемартрозы и гематомы, подобно большому гемофилии [6]. Проявления кровоточивости обычно варьируют от легких до средней степени тяжести, но иногда могут быть опасными для жизни, особенно у больных с 3-м типом и у некоторых пациентов со 2-м типом БВ.

Диагностика БВ базируется на изучении семейного анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных исследований и молекулярно-генетических аспектов.

При обследовании пациентов необходимо учитывать, что негенетические факторы, такие как физическая нагрузка, стресс, инфекции, уровень гормонов (тиреоидные гормоны, эстрогены) повышают содержание ФВ. При пограничных показателях ФВ необходимо повторять исследования для выявления

легких форм заболевания. Концентрация в плазме ФVIII и ФВ у людей с O(I) группой крови значительно ниже, чем у людей с группами А и В [9, 10]. Этот факт необходимо учитывать при постановке диагноза больным с пограничными показателями ФVIII и ФВ.

В течение последних четырех десятилетий отмечено несколько этапов в лечении БВ, от применения криопреципитата и свежезамороженной плазмы до плазматических концентратов ФVIII высокой степени очистки, плазматических концентратов ФVIII + ФВ или чистого ФВ, а также разработок рекомбинантного ФВ. В настоящее время для лечения БВ существуют два наиболее распространенных класса медикаментозных средств:

- десмопрессин;
- заместительная терапия препаратами-концентратами ФVIII + ФВ.

Вместе с тем текущий регистрационный статус десмопрессина в Российской Федерации (РФ) не позволяет широко его использовать для лечения БВ: препарат не имеет такого официального показания и производится в дозах, намного ниже требуемой для лечения такого контингента. Накопленный и проанализированный практический опыт ведения пациентов мог бы сыграть положительную роль, однако до сих пор в РФ отсутствует единый полный регистр больных с БВ, что препятствует систематизации и обобщению данных по ведению больных и, как следствие, вызывает определенные разногласия среди врачей-специалистов по оптимизации и стандартизации подходов к терапии этой нозологии.

Цель настоящего исследования – оценка состояния специализированной медицинской помощи детям и взрослым с БВ в части регионов РФ.

Материал и методы

Исследование имело ретроспективный характер и проводилось путем анкетирования главных специалистов регионов. Одновременно оценивали возможность лабораторной диагностики БВ в разных регионах РФ со сбором информации о больных, состоящих на учете у гематологов регионов с диагнозом БВ (код по МКБ-10 D 68.0) [11].

Обследование пациентов осуществляли по двум схемам:

- очное обследование пациентов в Санкт-Петербургском Городском центре по лечению гемофилии (ГЦЛГ);
- заочные консультации: проводили забор и транспортировку образцов замороженной плазмы из лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) различных регионов РФ в ГЦЛГ с целью выявления лабораторных нарушений, установления/подтверждения диагноза и выработки рекомендаций по дальнейшему лечению больного. В этом случае биообразцы доставляли из субъектов РФ в Санкт-Петербург при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн» (Великобритания). В остальном обследование пациентов было независимым, все пациенты прошли обследование по системе обязательного медицинского страхования при наличии у них направления базовых ЛПУ.

Результаты

За период с 2012 по 2015 г. в ГЦЛГ было обследовано 86 пациентов из 28 субъектов РФ, 7 федеральных округов, при этом были исключены пациенты из г. Санкт-Петербурга.

В табл. 1 представлено распределение пациентов по возрасту, полу, схеме и типу обследования (очное или заочное, скрининг или верификация диагноза).

Несмотря на удаленность некоторых регионов, наиболее предпочтительной явилась очная форма обследования, ее выбрали 82,5% пациентов. Во всех возрастных группах преобладали лица женского пола – 54 (62,7%). Это подтверждает установленный ранее факт, что на протяжении всей жизни у женщин больше причин для манифестации геморрагического синдрома (репродуктивные факторы), чем у мужчин [5]. Наиболее востребованной медицинской услугой во всех группах явилось первичное установление диагноза, т.е. скрининг (72% пациентов). Наибольшее число обследованных пациентов было из Северо-Западного федерального округа (СЗФО) – 53 (61,6%) пациента – по сравнению с остальными шестью федеральными округами – 33 (38,4%). Данный опыт подтвердил, что оказание медицинской помощи только лишь силами местных ЛПУ, не имеющих современной диагностической базы и возможностей диагностировать БВ, не всегда дает необходимый результат. Однако наличие на территории этого округа или другого, но доступного для пациентов центра гемофилии, располагающего достаточной диагностической базой и отработанной маршрутизацией пациентов (например, ГЦЛГ), позволяет своевременно оказывать специализированную медицинскую помощь этой категории больных.

В частности, среди пациентов СЗФО диагноз БВ был подтвержден у 29 (54,7%) пациентов, у 1 пациента диагноз направления гемофилия А был изменен на диагноз БВ, у 24 (45,3%) пациентов диагноз не подтвержден, более того, у данной категории пациентов не было выявлено никаких нарушений в плазменно-тромбоцитарном звене гемостаза на момент обследования.

Из других регионов РФ диагноз БВ был подтвержден у 23 (69,7%) из 33 пациентов, у 6 (18,1%) пациентов диагноз не подтвержден, у 4 (12,2%) пациентов были изменены диагнозы, из них у 2 пациентов диагностирована тромбоцитопатия, у 2 – тромбастения Гланцмана, у 1 – наследственный дефицит фактора свертывания IX. Кроме того, у 4 больных с установленным диагнозом БВ был определен другой тип заболевания: у 3 больных 1-й тип был изменен на 3-й, у 1 больной – 3-й тип на 1-й тип.

Вышеперечисленные данные подтверждают предположение, что существующее состояние лабораторной службы в регионах не позволяет выявлять нарушения в системе гемостаза для установления правильного диагноза.

В табл. 2 приведено распределение обследованных пациентов с подтвержденным диагнозом БВ по типу заболевания.

Результаты свидетельствуют о преобладании пациентов с БВ 1-го типа – 35 (67,3%) больных, что соответствует данным литературы [1, 2, 6, 12]. Высокая доля пациентов с БВ 3-го типа (28,8%) можно объяснить тем, что на обследование в ГЦЛГ направляли пациентов с наиболее тяжелой клинической картиной заболевания и со значительными нарушениями в системе гемостаза, которые возможно было выявить в неспециализированных ЛПУ. У 2 пациентов диагностирована БВ тип 2N (Нормандия). Данный диагноз

Таблица 2

Распределение пациентов по типу болезни Виллебранда

Тип БВ	Число пациентов	
	абс.	%
Тип 1	35	67,3
Тип 2N	2	3,8
Тип 3	15	28,8
Всего...	52	100

был установлен на основании анамнеза и типа наследования (в семье наблюдались геморрагические проявления у лиц обоих полов), результатов лабораторного обследования (прокоагулянтная активность фактора свертывания VIII значительно снижена, от 2 до 40%), выявлении нормальных или незначимо сниженных значений антигена ФВ (vWF:Ag), ристоцетин кофакторной активности (vWF:RCo) и ристоцетин индуцированной активации тромбоцитов (РИПА).

Учитывая тот факт, что при БВ имеется двойной дефект в системе гемостаза [13–15], целью лечения БВ являлась коррекция данных нарушений: с одной стороны, нормализация связывания ФВ в плазме крови с тромбоцитами, субэндотелием (VWF:Rco, VWF:CB), с другой – повышение сниженного содержания ФVIII в крови. Как было указано выше, в связи с тем, что у доступного в нашей стране десмопрессина отсутствуют официальные показания и лекарственные формы в надлежащих дозировках, препаратом выбора явились концентраты ФVIII + ФВ. В РФ зарегистрировано большое количество концентратов ФVIII с различным содержанием ФВ, однако их состав как раз по ФВ часто является нестандартизованным. Поэтому такие препараты не могут обеспечивать надлежащую эффективность и безопасность, особенно при самостоятельном применении в домашних условиях.

Препаратами выбора с известной стандартизированной активностью ФВ являются: Гемате П («Си Эс Эл Беринг», Германия) и Вилате («Октафарма», Швейцария). До 2015 г. препараты Гемате П и Вилате не входили в список федеральной программы высокотратных нозологий («7 нозологий»), их закупали в ограниченном количестве из средств региональных бюджетов. Поэтому до настоящего времени для купирования и профилактики кровотечений использовали препарат Иммунал («Бакстер АГ», Австрия), в показаниях к применению которого также указана БВ с дефицитом ФVIII.

С 2012 г. под нашим наблюдением находились 16 больных, из них 10 пациентов детского возраста и 6 взрослых, получавших препарат Гемате П (табл. 3). Причиной назначения препарата служила низкая эффективность ранее применяемых концентратов ФVIII. В основном пациенты были из СЗФО и 1 больной из Южного ФО. Препарат Гемате П им закупали из средств регионального бюджета. Гемате П применяли у пациентов с БВ 1-го типа тяжелой формы и 3-го типа. Введение препарата осуществляли больные самостоятельно на дому или в амбулаторных и стационарных условиях. В стационаре

Таблица 3

**Распределение пациентов
по демографическим признакам и диагнозу**

Показатель	Значение
Пол:	
мужской	4
женский	12
Возраст, годы:	
дети ($n = 10$)	3–12
взрослые ($n = 6$)	21–46
Масса тела, кг:	
дети ($n = 10$)	16–45
взрослые ($n = 6$)	50–62
Основной диагноз:	
БВ, 1-й тип, тяжелая форма	4
БВ, 2-й тип	–
БВ, 3-й тип	12
Сопутствующий диагноз:	
гепатит С	2
гепатит В	–

препарат применяли с целью остановки острых кровотечений, при проведении оперативных вмешательств (у 2 больных), во время беременности и родовспоможения (у 5 больных). Наиболее часто пациенты применяли препарат в режиме по требованию при кровотечениях (7 больных). Также Гемате П был применен у 3 больных детского возраста с высоким риском кровотечений в режиме профилактики из расчета 30–50 МЕ/кг массы тела от 1 до 3 раз в неделю. Профилактическое лечение во время беременности, а также с целью профилактики кровотечения в родах и послеродовом периоде проводили у 1 больной с 3-м типом БВ и у 4 – с 1-м типом БВ, тяжелой формы. При проведении домашнего лечения эффективность препарата изучали на основании самооценки больного: «эффективно» – кровотечение остановилось, «частично эффективно» – кровотечение уменьшилось, но продолжается, «неэффективно» – кровотечение не уменьшилось. При амбулаторном и стационарном лечении осуществляли лабораторный контроль заместительной терапии – определение индекса активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активности ФVIII и ристоцетин кофакторной активности до инъекции, через 20 мин и перед следующей инъекцией. Эффективность профилактического лечения оценивали по количеству возникающих спонтанных кровотечений в месяц. Следует подчеркнуть, что при всех видах лечения терапия была эффективной и безопасной. При лечении на дому оценка пациентов во всех случаях остановки кровотечения была – «эффективно», кровотечения купировались, в основном, одной инъекцией. При проведении профилактического лечения значительно снизилось количество спонтанных кровотечений или они практически не наблюдались. Уменьшилось количество пропусков посещения детских учреждений у детей, улучшилось качество жизни.

Обсуждение

В РФ 2013 год был объявлен «Годом болезни Виллебранда». Однако результаты проведенной работы свидетельствуют, что современное состояние лабораторной службы в ЛПУ регионов РФ не позволяет с достаточной степенью надежности выявлять нарушения в системе гемостаза для установления окончательного диагноза нарушения свертывания крови, в том числе и БВ. На основании полученных данных могут быть также сделаны заключения:

- клинико-диагностические лаборатории региональных ЛПУ, в основном, выполняют необходимый набор скрининговых тестов, позволяющих заподозрить наличие у больного наследственной коагулопатии;

- в 30–50% регионов существуют коагулологические лаборатории, которые выполняют только обязательные тесты для установления диагноза БВ;

- диагностика подтипов БВ возможна только в нескольких регионах;

- определение структуры мультимеров vWF не проводится даже в научно-исследовательских центрах.

Поскольку ведущие гемофильные центры РФ выполняют основную работу по обследованию и ведению больных из регионов, в методологическом плане проведенная работа показала, что при заочном обследовании пациентов (образцы крови пациентов для исследования в ГЦЛГ собирали на местах) был выявлен ряд недостатков:

- несоблюдение правил заморозки и транспортировки образцов плазмы;

- несоблюдение правил приготовления аликвот плазмы, необходимой для дальнейшего исследования;

- недостаточное количество образцов плазмы на одного пациента (количество аликвот должно быть не менее 3).

Эти моменты следует обязательно учитывать при планировании отправки образцов плазмы пациентов в зависимости от места забора в гематологическую лабораторию.

Применение концентратов ФVIII + ФВ представляет для России достаточно «новый», пока еще не везде применяемый, но перспективный терапевтический подход для остановки кровотечений у пациентов с БВ. В частности, препарат Гемате П оказался эффективным во всех случаях применения, включая те, когда препараты ФVIII с низким содержанием ФВ были малоэффективны.

Эффективность Гемате П оказалась высокой и при использовании его для профилактики кровотечений при оперативных вмешательствах. При проведении самих оперативных вмешательств необходим постоянный лабораторный контроль показателей гемостаза. Большие оперативные вмешательства возможно проводить при активности ФВ не менее 100%, при этом необходимо тщательное соблюдение хирургического (механического) гемостаза. В ранний послеоперационный период необходимо поддерживать активность ФVIII и ФВ не ниже 50–70%, затем проводить постепенное снижение дозы препаратов начиная с 4–6-х суток после операции или травмы.

Практически абсолютная безопасность Гемате П позволила использовать его и в программах домашнего лечения, в режимах профилактики и по требованию. При проведении домашнего лечения эффективность препарата составила 100% во всех случаях. Проведение профилактического лечения является важным аспектом при лечении пациентов с БВ.

Помимо сугубо практических аспектов проведенный опрос выявил и ряд нерешенных терапевтических проблем. Вплоть до настоящего времени не отработаны дозировки и режимы профилактического лечения у пациентов с БВ (возможно, следует ориентироваться на дозы у больных гемофилией). Не определены показания к проведению первичной и вторичной профилактики. Нет убедительных данных о длительном воздействии заместительной терапии ФVIII + ФВ на пациентов с БВ.

Важной проблемой при БВ является ведение пациенток во время беременности, родов и в послеродовом периоде, вопрос преемственности между врачами разных специальностей, в частности между акушерами и гематологами.

Известно, что у пациенток с БВ не нарушаются зачатие и вынашивание [5]. Однако течение беременности у них имеет ряд особенностей: у большинства пациенток с 1-м типом БВ активность ФВ и ФVIII поднимается и достигает нормальных величин со II триместра до родов и снижается в послеродовом периоде, однако у пациенток с БВ 3-го типа нормализации данных показателей не происходит. Спонтанные маточные кровотечения у беременных с БВ могут встречаться с частотой до 33%, преимущественно в I триместре [5]. Кровотечения в раннем послеродовом периоде встречаются с частотой от 23 до 59% [17]. Отсроченные кровотечения могут возникать в сроки до 5 нед после родов у 20–29% [5, 18, 19].

Профилактику кровотечений необходимо проводить при активности ФВ и ФVIII менее 50%. Начинать ее рекомендуется за 2–3 дня до предполагаемых родов и проводить до 5 нед в послеродовом периоде; следует также стараться не применять препараты ФVIII с низким нестандартизованным содержанием ФВ. Родильницам с БВ в связи с опасностью кровотечения требуется более продолжительное наблюдение в стационаре после родов или операции кесарева сечения – 2–3 нед. Очень важным аспектом остается лабораторный контроль на всех этапах ведения беременных.

Выводы

- несмотря на то что БВ распространенное геморрагическое заболевание, выявление пациентов с БВ в регионах РФ остается значительно ниже расчетного;
- лабораторная диагностика и интерпретация полученных результатов нередко затруднена в регионах РФ, для чего необходимо дальнейшее совершенствование лабораторной службы на местах;
- лечение пациентов с БВ представляет определенные трудности, необходимо дальнейшее изучение показаний и методик для проведения профилактического лечения, тактики введения беременных и трансфузионного пособия при оперативных вмеша-

тельствах, а также проведение мониторинга применения концентратов ФVIII + ФВ в хирургии и акушерской практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Доставка биологических образцов пациентов в Санкт-Петербург осуществлялась при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн» (Великобритания).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weiss H.J., Ball A.P., Mannucci P.M. Incidence of severe von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307(2): 127. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6979706>
2. Mannucci P.M., Bloom A.L., Larrieu M.J., Nilsson I.M., West R.R. Atherosclerosis and von Willebrand factor. I. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel. *Br. J. Haematol.* 1984; 57(1): 163–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609712>
3. Berliner S.A., Seligsohn U., Zivelin A., Zwang E., Sofferman G. A relatively high frequency of severe (type III) von Willebrand's disease in Israel. *Br. J. Haematol.* 1986; 62(3): 535–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3082350>
4. Holmberg L., Nilsson I.M. Von Willebrand's disease. *Eur. J. Haematol.* 1992; 48(3): 127–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1559569>
5. Kadir R.A., Lee C.A., Sabin C.A., Pollard D., Economides D.L. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105(3): 314–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532993>
6. Sadler J.E., Mannucci P.M., Berntorp E., Bochkov N., Boulyjenkov V., Ginsburg D., et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb. Haemost.* 2000; 84(2): 160–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959685>
7. Von Willebrand E.A. Hereditary pseudo-haemophilia. *Haemophilia.* 1999; 5(3): 223–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444294>
8. Sadler J.E., Gralnick H.R. Commentary: a new classification for von Willebrand disease. *Blood.* 1994; 84(3): 676–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043857>
9. Souto J.C., Almsay L., Muñiz-Diaz E., Soria J.M., Borrell M., Bayén L., et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(8): 2024–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938027>
10. O'Donnell J., Laffan M.A. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus. Med.* 2001; 11(4): 343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532189>
11. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Occupational Health. 1992. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3376487> <http://www.worldcat.org/isbn/9241544198> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
12. Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. Variant von Willebrand's disease: characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. *J. Clin. Invest.* 1980; 65(6): 1318–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6773982>
13. Vischer U.M., Wagner D.D. von Willebrand factor proteolytic processing and multimerization precede the formation of Weibel-Palade bodies. *Blood.* 1994; 83(12): 3536–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204880>
14. Savage B., Saldívar E., Ruggeri Z.M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell.* 1996; 84(2): 289–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8565074>
15. Kuwano A., Morimoto Y., Nagai T., Fukushima Y., Ohashi H., Hasegawa T., et al. Precise chromosomal locations of the genes for dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA), von Willebrand factor (F8vWF) and parathyroid hormone-like hormone (PTHrP) in human chromosome 12p by deletion mapping. *Hum. Genet.* 1996; 97(1): 95–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8557270>
16. Kujovich J.L. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2005; 79(3): 220–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981234>
17. Kirtava A., Drews C., Lally C., Dilley A., Evatt 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; 9(3): 292–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694520>
18. Conti M., Mari D., Conti E., Muggiasca M.L., Mannucci P.M. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68(2): 282–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3090493>
19. 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; 98(9): 909–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1911610>

Поступила 24.11.15
Принята к печати 11.02.16