

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.011>
УДК 616.155.2-07:616-005.] - 071.1



Кабаева Е.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Роль клинического опроса с использованием шкалы риска геморрагического синдрома в диагностике болезни Виллебранда

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.05.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

Болезнь Виллебранда – наиболее распространенная наследственная геморрагическая гемостазиопатия. Частота заболевания в популяции составляет 1–2%. Формы болезни Виллебранда с выраженными клиническими проявлениями встречаются с частотой 0,1%. Причиной болезни Виллебранда является количественный или качественный дефект фактора Виллебранда, что определяет разнообразие клинических и лабораторных проявлений заболевания. Следует отметить, что основным контингентом пациентов с болезнью Виллебранда, наблюдающихся у гематолога, являются женщины. Это обусловлено тем, что если среди всех женщин в менструальном периоде около 12% страдают меноррагиями, то среди женщин с болезнью Виллебранда эта доля может возрасти до 95%. Чувствительность меноррагии как предиктора болезни Виллебранда составляет 32–100% со специфичностью 5–20%. Диагноз болезни Виллебранда базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. Другие характерные проявления повышенной кровоточивости у пациентов с болезнью Виллебранда – это кровотечения из слизистых полости носа и рта, кровоточивость в местах незначительных повреждений кожных покровов, после оперативных вмешательств, экстракций зубов, возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом. В связи с разнообразием клинических и лабораторных проявлений заболевания с целью скрининга специфических жалоб и анамнеза различными центрами разработано несколько вариантов балльных шкал, которые помогают врачу выявить потенциальных пациентов с болезнью Виллебранда.

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

Kabayeva K.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The Role of Clinical Questioning Using the Scale of Hemorrhagic Manifestations in the Diagnosis of von Willebrand's Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.05.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

Willebrand disease (VWD) is the most common hereditary hemorrhagic hemostasiopathy. The frequency of the disease in the population is 1–2%. Forms of VWD with severe clinical manifestations occur with a frequency of 0.1%. The cause of VWD is a quantitative or qualitative von Willebrand factor (VWF), which determines the variety of clinical and laboratory manifestations of the disease. It should be noted that the main contingent of patients with VWD seen by a hematologist are women. This is because while menorrhagia during the menstrual period occurs in about 12% of all women, this proportion can rise to 95% among women with VWD. The sensitivity of menorrhagia as a predictor of VWD is 32–100%, with a specificity of 5–20%. The diagnosis of VWD is based on an assessment of clinical manifestations, family history, and laboratory examination data. Other characteristic manifestations of increased bleeding in patients with VWD are bleeding from the mucous membrane of the nasal cavity and mouth, bleeding in places of minor damage to the skin, after surgical interventions, extractions of teeth, hemarthrosis and intermuscular hematomas may develop. Due to the variety of clinical and laboratory manifestations of the disease, in order to screen for specific complaints and anamnesis, various centers have developed several options for scoring scales that help the doctor identify potential patients with VWD.

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

Болезнь Виллебранда (БВ) является наиболее распространенным заболеванием системы гемостаза, которое в общей популяции встречается с частотой 1–2% [1]. Формы БВ с выраженными клиническими проявлениями встречаются с частотой 0,1%. Причиной БВ является дефект концентрации, функции и/или структуры фактора Виллебранда (ФВ), что определяет разнообразие клинических и лабораторных проявлений заболевания [1]. Следует отметить, что основным контингентом пациентов с БВ, наблюдающихся у гематолога, являются женщины. Это обусловлено тем, что если среди всех женщин в менструальном периоде около 12% страдают меноррагиями, то среди женщин с болезнью Виллебранда эта доля может возрасти до 95% [2]. ФВ функционирует главным образом как молекула, осуществляющая транспорт и стабилизацию в фVIII-кровотоке, а также как лиганд, опосредующий адгезию

тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу, коллагену, после взаимодействия с которым ФВ изменяет конформацию, что позволяет ему взаимодействовать с тромбоцитарным гликопротеином Ib (ГПІb). В условиях *in vitro* взаимодействие ФВ с ГПІb может быть индуцировано добавлением антибиотика ристоцетина, что используется в диагностике БВ.

Классификация БВ основана на критериях, предложенных Международным обществом «Тромбоз и гемостаз» в 1994 г. и пересмотренных в 2004 г. Согласно этим критериям выделяют три основных типа БВ: частичный количественный дефицит ФВ (I тип, частота данной формы составляет 75–80% от всех случаев БВ); функциональный дефект ФВ (II тип, частота данной формы составляет 5–15% от всех случаев БВ); тотальный дефицит ФВ (III тип, частота данной формы составляет менее 5% от всех случаев БВ). Тип II БВ разделен на 4 варианта в зависимости от особенностей фенотипа: 2А – снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов с селективным дефицитом высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2В – повышенная аффинность ФВ к ГПІb тромбоцитов; 2М – снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов без селективного дефицита высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2N – выраженное нарушение связи фVIII с ФВ.

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

Из других характерных проявлений повышенной кровоточивости у пациентов с БВ следует назвать кровотечения из слизистых полости носа и рта, кровоточивость в местах незначительных повреждений кожных покровов, после оперативных вмешательств, экстракций зубов, возможно развитие гемартрозов и межмышечных гематом.

В Республике Беларусь на 2019 г. в национальном регистре было 194 пациента с БВ, что составило 2,05 человека на 100 тыс. в общей популяции. Для сравнения: распространенность БВ на 100 тыс. населения в других странах составляет в Австралии – 8,5; Великобритании – 16,05; Италии – 5,3; Словакии – 11,2; Чехии – 7,7; Венгрии – 14,5; Польше – 4,5; России – 1,0; Украине – 1,09 [4]. Эти данные являются достаточным основанием, чтобы утверждать, что в Республике Беларусь имеет место недостаточная диагностика данного заболевания. Необходима разработка и внедрение среди акушеров-гинекологов, лор-врачей, анестезиологов-реаниматологов, стоматологов балльной шкалы оценки геморрагического синдрома, что позволит своевременно выявлять БВ среди взрослого населения в Республике Беларусь.

В связи с разнообразием клинических и лабораторных проявлений заболевания с целью скрининга специфических жалоб и анамнеза различными центрами разработаны несколько вариантов балльных шкал, которые помогают врачу выявить потенциальных пациентов с БВ.

Сложность диагностики БВ обусловлена многообразием форм заболевания, его клинических (геморрагических) проявлений, сложностью и высокой стоимостью лабораторных диагностических исследований, большинство из которых выполняются сегодня лишь на уровне республиканских научно-практических центров. Это объясняет недостаточную выявляемость БВ в Республике Беларусь и сохранение высокого риска жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с невыявленной БВ при проведении оперативных вмешательств, родоразрешений, травмах и т. д.

Таблица 1
Заполненная пациенткой шкала риска геморрагического синдрома
Table 1
The scale of the risk of hemorrhagic syndrome filled in by the patient

Оценка в баллах	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	Не было или были с частотой менее 5 эпизодов в год	Более 5 эпизодов в год или дольше 10 минут ★	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: тампонада, прижигание или применение кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Синяки	Не было или были менее 1 см	Больше 1 см и без травмы (спонтанные) ★	Медицинская помощь: только консультация	–	–
Кровотечения из небольших ран	Не было или были с обычной частотой менее 5 эпизодов в год	Более 5 эпизодов в год или дольше 5 минут	Медицинская помощь: только консультация ★	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Кровотечения из слизистой полости рта	Не было	Были, без обращения за медпомощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Желудочно-кишечные кровотечения	Не было	Были кровотечения, ассоциированные с язвенной болезнью, портальной гипертензией, геморроем	Были спонтанные кровотечения	Медицинская помощь: хирургический гемостаз, переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств	–
Кровотечения при удалении зубов	Нет данных либо отсутствие кровотечений после 1 удаления	Были, без обращения за медпомощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: наложение швов или тампонада ★	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Кровотечения при хирургических вмешательствах	Нет данных либо отсутствие кровотечений после одного вмешательства	Были, без обращения за медпомощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз или применение кровоостанавливающих средств ★	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Менструальные кровотечения	Медицинская помощь не требовалась	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: кровоостанавливающие средства, оральные контрацептивы ★	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа ★	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств, удаление матки



Окончание таблицы 1

Послеродовые кровотечения	Не было родов или не было кровотечения в 1 родах	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа, кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, плазмы и ее аналогов ★	Медицинская помощь: хирургическая остановка кровотечения, удаление матки
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось ★	Были спонтанные гематомы, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения кровоостанавливающих средств, плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства, переливания крови
Кровотечения в суставы	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось	Были спонтанные, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства или переливания крови
Кровоизлияния в центральную нервную систему	Никогда не было	–	–	Субдуральная гематома, любое вмешательство	Внутричерепная гематома, любое вмешательство

Диагностика БВ базируется на следующих принципах:

1. Клинические данные:

- осмотр – выявление при осмотре синяков или геморрагического синдрома по смешанному либо микроциркуляторному типу (табл. 1);
- опрос (сбор анамнеза): наличие в анамнезе заболевания – не менее двух геморрагических эпизодов, требующих лечения, или трех геморрагических эпизодов одной и той же локализации. Для облегчения сбора анамнеза была создана шкала риска геморрагического синдрома (табл. 1);
- отягощенная наследственность – повышенная кровоточивость у родственников 1-й степени родства.

2. Лабораторная диагностика, включающая определение в гемостазиограмме. Критерии установления диагноза БВ:

- активность ФВ менее 30% (0,3 МЕ/мл);
- соответствующие данные клинико-лабораторных исследований (табл. 2).

Снижение содержания (активности) ФВ в диапазоне 30–50% (от 0,3 до 0,5 МЕ/мл) классифицируется как нарушение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза со снижением содержания (активности) ФВ.

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

Рассмотрим клинический случай, который демонстрирует значение клинической шкалы оценки риска геморрагического синдрома в постановке диагноза БВ.

Пациентка 34 лет. Беременность 18 недель. В анамнезе две потери беременности в сроке до 12 недель. Обратилась к гематологу с жалобами на длительные кровянистые выделения из полости рта после обработки зубов (снятия зубного налета). По рекомендации врача – акушера-гинеколога принимает кардиомагнил 75 мг/сут с 12-й недели беременности. До 12-й недели колола НМГ (фрагмин 2500 МЕ п/к 1 раз в сутки с момента беременности). При беседе было предложено заполнение балльной шкалы выраженности геморрагического синдрома (шкала BAT – blood assessment tool), 20 баллов.

В диагностике БВ балльная оценка выраженности геморрагического синдрома ≥4 имеет чувствительность 100%, специфичность 87%.

На основании клинических данных в анамнезе (20 баллов) было назначено обследование на болезнь Виллебранда. Получены следующие результаты расширенной гемостазиограммы (не выявлено существенных нарушений):

- АЧТВ – 38,6 сек. (R АЧТВ – 1,28);
- Factor VIII:C – 65,8% (норма 50,0–150,0%);
- VWF Antigen – 53%;

Day	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	Day9	Day10	Total Tallies	Multiplying factor	Row Total
												X1	
												X5	
												X20	
												X1	
												X5	
												X10	
Small blood clots (= Dime)												X1	
Large blood clots (≥ Quarter)												X5	
Menstrual accidents												X5	
Total Score Sum of rows													

Рис. 1. Оценка менструальной кровопотери в соответствии с пиктограммой (полуколичественный метод)

Fig. 1. Assessment of menstrual blood loss according to pictorial chart

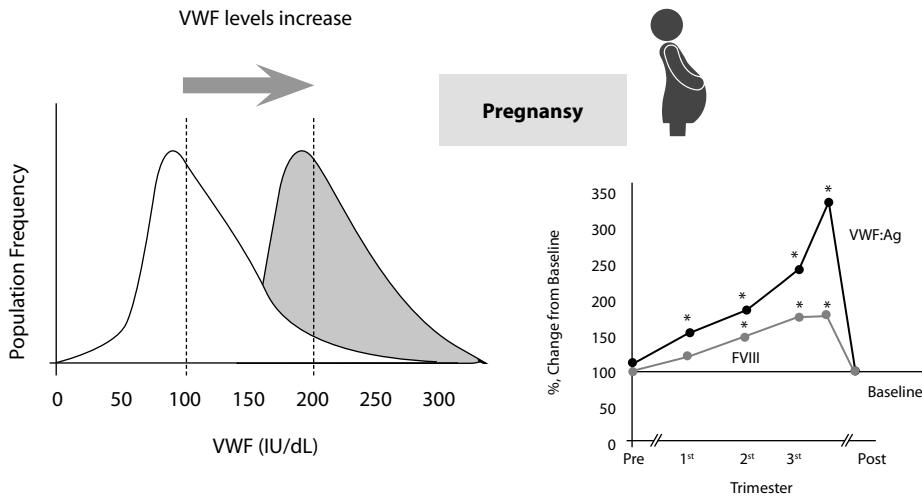


Рис. 2. Динамика уровня ФВ при беременности
Fig. 2. Dynamics of the level of von Willebrand factor during pregnancy

- VWF Activity – 58%;
- VWF:Act/VWF:Ag – 1,1 (>0,7). Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови: умеренная гипоагрегация в RISTO high тесте – 590 AU (базовый уровень – 896–2013 AU).

Учитывая вариабельность показателя уровня ФВ (рис. 2), его активности и антигена (повышение его при беременности), рекомендовано:

- пролонгирование беременности и отмена антиагрегантов (кардиомагнила);
- в раннем послеродовом периоде – наблюдение за объемом кровопотери (рис. 1), мониторинг уровня гемоглобина; выписка из стационара не ранее чем через 7 дней после родоразрешения;
- после родоразрешения повторное обследование на болезнь Виллебранда (определение показателей Factor VIII:C, VWF Antigen, VWF Activity, VWF:Act/vWF:Ag, RISTO high тест).

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

1. Внешние факторы (40%):
 - возраст;
 - стресс;
 - гормоны (беременность, оральные контрацептивы, фаза менструального цикла);
 - физические нагрузки;

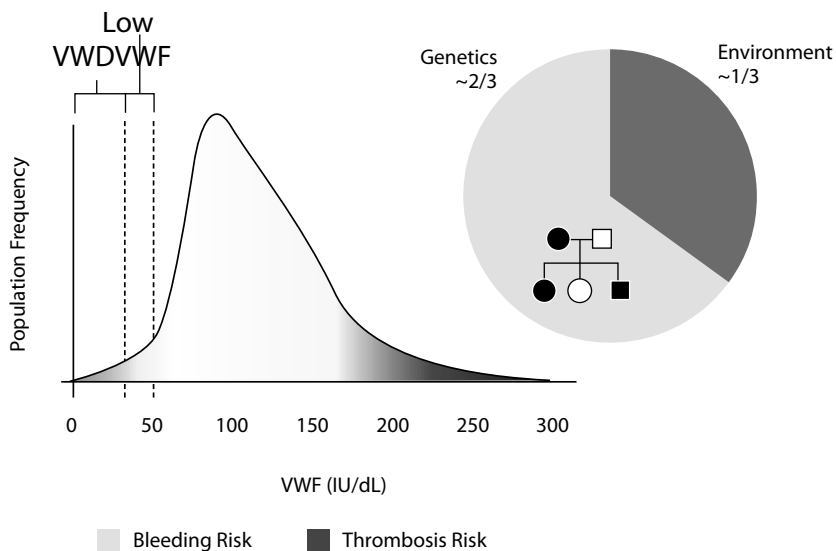


Рис. 3. Соотношение генетических и внешних факторов, влияющих на уровень ФВ
Fig. 3. The ratio of genetic factors and external factors affecting the level of VWF

- воспаления;
 - опухоли;
 - заболевания почек, печени и щитовидной железы.
2. Генетические факторы (60%):
- группа крови: у лиц с группой крови О уровень ФВ снижен примерно на 30% в отличие от людей с группой крови А и В;
 - прочие, не связанные с локусом ФВ в гене (рис. 3).

Поэтому следует брать образцы крови для исследования при различных обстоятельствах, чтобы иметь возможность диагностировать легкие формы заболевания.

Поскольку вышеперечисленные лабораторные гемостазиологические исследования являются доступными в лабораториях учреждений здравоохранения республиканского, городского и областного уровней, практическим врачам необходим инструмент, с помощью которого они отбирали бы тех пациентов, у которых имеются достаточные клинические данные, для направления их на дообследование на вышеперечисленные гемостазиологические показатели. Существовала необходимость разработать алгоритм ранней диагностики БВ на основе балльной шкалы выраженности геморрагических проявлений. Существует шкала, основанная на международном мультицентровом исследовании [4], европейском исследовании [5], нидерландском исследовании [6], шкала ISTH [7]. Разнообразие объясняется популяционными особенностями мутационного статуса, частотой встречаемости различных типов БВ и особенностями клинических проявлений. На основании вышеперечисленных шкал нами сформирована балльная шкала геморрагического синдрома (табл. 2) и разработан алгоритм первичного скрининга БВ (рис. 4).



Таблица 2
Балльная шкала геморрагического синдрома (опросник)
Table 2
Point scale of hemorrhagic syndrome (questionnaire)

Оценка в баллах	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	Не было или были с частотой менее 5 эпизодов в год	Более 5 эпизодов в год или дольше 10 минут	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: тампонада, прижигание или применение кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Синяки	Не было или были менее 1 см	Больше 1 см и без травмы (спонтанные)	Медицинская помощь: только консультация	–	–
Кровотечения из небольших ран	Не было или были с обычной частотой менее 5 эпизодов в год	Более 5 эпизодов в год или дольше 5 минут	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Кровотечения из слизистой полости рта	Не было	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Желудочно-кишечные кровотечения	Не было	Были кровотечения, ассоциированные с язвенной болезнью, портальной гипертензией, геморроем	Были спонтанные кровотечения	Медицинская помощь: хирургический гемостаз, переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств	–
Кровотечения при удалении зубов	Нет данных либо отсутствие кровотечений после 1 удаления	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: наложение швов или тампонада	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств
Кровотечения при хирургических вмешательствах	Нет данных либо отсутствие кровотечений после 1-го вмешательства	Были, без обращения за медицинской помощью	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: хирургический гемостаз или применение кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств

Окончание таблицы 2

Менструальные кровотечения	Медицинская помощь не требовалась	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: кровоостанавливающие средства, оральные контрацептивы	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа	Медицинская помощь: переливание крови, внутривенных кровоостанавливающих средств, удаление матки
Послеродовые кровотечения	Не было родов или не было кровотечения в 1-х родах	Медицинская помощь: только консультация	Медицинская помощь: применение гинекологических манипуляций местно для остановки кровотечений, препаратов железа, кровоостанавливающих средств	Медицинская помощь: переливание крови, плазмы и ее аналогов	Медицинская помощь: хирургическая остановка кровотечения, удаление матки
Подкожные и внутримышечные кровоизлияния	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось	Были спонтанные гематомы, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения кровоостанавливающих средств, плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства, переливания крови
Кровотечения в суставы	Никогда не было	Были после травм, лечение не требовалось	Были спонтанные, лечение не требовалось	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения плазмы и ее аналогов	Были спонтанные или после травм, потребовавшие применения хирургического вмешательства или переливания крови
Кровоизлияния в центральную нервную систему	Никогда не было	–	–	Субдуральная гематома, любое вмешательство	Внутричерепная гематома, любое вмешательство

Балльная оценка выраженности проявлений геморрагического синдрома является результатом суммирования оценок в баллах самых тяжелых эпизодов кровоточивости по каждой строке. Показатель выраженности геморрагического синдрома ≥ 4 баллов является показанием к выполнению лабораторных диагностических исследований с целью верификации БВ.



Рис. 4. Алгоритм первичного скрининга болезни Виллебранда на основе балльной оценки выраженности геморрагических проявлений
Fig. 4. Algorithm for primary screening of von Willebrand disease based on a scoring of the severity of hemorrhagic manifestations

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике врачам – акушерам-гинекологам необходимо помнить о наследственной и приобретенной патологии системы гемостаза, которая может явиться причиной невынашивания беременности и кровотечений. Необходимо тщательно собирать анамнез, обращать внимание не только на проявления геморрагического синдрома у пациентки, но и у ее родственников.

В случае установленного диагноза БВ следует знать, что полноценная адаптация системы гемостаза к гестационному процессу в большинстве случаев не наступает (только при I типе), риск кровотечения во время беременности, а особенно после

родов, высокий, так как это принципиальным образом может повлиять на течение и исход беременности и родов.

Таким образом, важным этапом на пути решения проблемы ведения беременных с патологией системы гемостаза, в частности БВ, должна стать своевременная диагностика, а также применение современных способов лечения данного заболевания. Как правило, при установленном до родов или операции диагнозе БВ удастся избежать многих осложнений и получить благоприятный результат.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067–2080. doi: 10.1056/NEJMra1601561.
2. Kirtava A, Drews C, Lally C. *Haemophilia*. 2003;9(3):292–297.
3. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1216–1223.
4. *Ann Blood*. 2018;3:9–29.
5. Kubisz P. *Annals of Blood*. 2018;3(9):22–29.
6. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2619–2626.
7. European MCMDM-1VWD study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):766–773.
8. Tosetto A, et al. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1143–1148.
9. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2063–2065.
10. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci P.M. Rare bleeding disorders: General aspects of clinical features, diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost*. 2009;35:349–355.
11. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. European Group on von Willebrand Disease (EUWVD) Castaman G, Goodeve A *Haematologica*. 2013;98:667–674.
12. Yee A, Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function. *Semin. Thromb. Hemost*. 2014;40:17–27.
13. Haberichter S.L. Von Willebrand factor propeptide: Biology and clinical utility. *Blood*. 2015;126:1753–1761.
14. Castaman G, Federici A.B. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: A two-year prospective study in 107 patients. *J. Thromb. Haemost*. 2012;10:632–638.
15. Albanez S., Ogiwara K. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J. Thromb. Haemost*. 2016;14:953–963.
16. Likhacheva E., Polyanskaya T., Zorenko V. International experience in the diagnosis and treatment of von Willebrand's disease. Hematology and transfusiology, 2013. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnyy-opyt-dagnostiki-i-lecheniya-bolezni-villebranda> (accessed 31.05.2022) (in Russian)
17. Koloskov A. Von Willebrand's Disease. Health and Education in the 21st Century, 2017. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-villebranda-1> (accessed 31.05.2022) (in Russian)
18. Kujovich JL. Von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2005;3:246–53.
19. Paul LF, Gianarade PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. World federation of Haemofilia. *Treatment of Haemofilia* 2003;29:98.
20. Sherif A. El-Nashar, Sherif A. M. Shazly, Abimbola O. Famuyide. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecological Surgery*. 2015;12:157–163.