

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия на реферат ординатора Торгунаковой М.С. «Болезнь Виллебранда»

критерии	Положит/отриц.
Структурированность	+
Отсутствие орфографических ошибок	+
Соответствие заявленной теме	+
Владение терминологией	+
Раскрытие темы	+
Круг использованной литературы	+

Оценка: положительная/отрицательная

Подпись:

Полдеева Н.В.



Дата:

04.05.21

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им.проф.В.Ф.Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат
Болезнь Виллебранда

Выполнила: ординатор 2 года обучения
Специальности терапия Торгунакова М.С.

Красноярск, 2021г

Оглавление

Оглавление	2
Введение.....	3
История	4
Эпидемиология	5
Этиология и патогенез.....	6
Классификация.....	8
Клиника	11
Диагностика	12
Лечение	16
Список литературы	18

Введение

Болезнь Виллебранда (БВ) - это наиболее часто встречающийся вид коагулопатии, ему подвержено до 1% населения мира. Так как симптомы зачастую слабо выражены, преобладающее большинство пациентов не диагностируется. Однако при всех формах БВ могут быть требующие лечения тяжёлые кровотечения, особенно во время или после хирургических или стоматологических вмешательств. Своевременное обнаружение признаков и симптомов БВ играет важную роль в направлении пациентов на надлежащее лечение.

История

В 1926 г. доктор Эрик фон Виллебранд, финский врач, опубликовал первый труд с описанием наследственной коагулопатии, свойства которой отличались от гемофилии. Заболевание было названо по имени его первооткрывателя. Исследования доктора фон Виллебранда начались с наблюдений за семьёй, проживавшей на острове Фёглё Аландского архипелага Балтийского моря. Пробанд в семье умерла от менструального кровотечения в подростковом возрасте, ещё четыре члена семьи также умерли из-за кровотечений, которые не удалось остановить. В этом первом исследовании доктор фон Виллебранд отметил, что у пациентов были длительные кровотечения несмотря на нормальное количество тромбоцитов, а также аутосомальное доминантное наследование заболевания. В период с 1950-х по начало 1960-х гг. выяснилось, что это заболевание обычно сопровождается пониженным уровнем активности фактора VIII (FVIII), и что этот дефицит может быть возмещён инфузиями плазмы или фракций плазмы.

В 1971 г. было доказано, что факторы FVIII и фон Виллебранда (VWF) – это разные протеины. Это открытие сопровождалось новой методикой лабораторного определения функции тромбоцитов при этом заболевании. Природа БВ была чётко определена описанием гена БВ в 1985 г., это сделали четыре независимые группы исследователей. Открытие позволило глубже понять генетическую основу БВ и разработать новые подходы к лечению этого заболевания.

Эпидемиология

БВ распространена по всему миру и встречается у 0,5-1% населения, распространенность клинически значимых форм БВ — 1—2 на 10 000 человек; БВ 3 типа встречается с частотой 1:500 000 человек. Приблизительно у 70% пациентов с БВ заболевание имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома. Распространённость у женщин примерно вдвое выше зарегистрированной распространённости у мужчин (наиболее вероятная причина чему – меноррагии у женщин).БВ также часто встречается у животных, в том числе у собак и свиней.

Этиология и патогенез

Фактор фон Виллебранда (кодируется геном VWF, расположен на 12-й хромосоме) — гликопротеин плазмы крови, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда, участвует в адгезии тромбоцитов на коллагене и защищает VIII фактор от протеолиза. VIII фактор свёртывания крови (Антигемофильный глобулин), в свою очередь, в комплексе с фактором Виллебранда блокируют Ха-фактор - компонент активатора протромбина. Таким образом, при дефиците фактора Виллебранда VIII фактор подвергается протеолизу, и его содержание в плазме снижается и блокировка Ха-фактора нарушается, протромбин не активируется. Кроме того, при болезни Виллебранда снижается содержание серотонина и развивается патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости. При болезни Виллебранда наблюдаются самые длинные кровотечения, т.к. у больных нарушены все три звена гемостаза.

БВ наследуется аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, при котором недостаточность фактора Виллебранда может быть функциональная или количественная. Высокая вариабельность не только клинических проявлений (со значительным количеством легких и малосимптомных форм), но и лабораторных показателей (FVIII, RIPA, vWF, vWF:Ag, vWF:CB) при БВ обусловлена генетическими мутациями в гене vWF.

Существует ряд факторов, влияющих на течение БВ, среди которых выделяют:

- внутренние - генетические мутации в гене vWF;
- внешние - группа крови пациента, стресс, физические нагрузки, беременность, воспаление.

Генетика VWF

У человека VWF кодируется геном в хромосоме 12. Таким образом, статус VWF каждого человека представляет комбинированный результат копий гена VWF, унаследованных по отцовской и материнской линии. Протеин VWF синтезируется в клетках двух видов, а именно в клетках эндотелия сосудов и в мегакариocyтах. Секретируемый протеин VWF состоит из повторяющихся 2050 субъединиц аминокислоты, из которых образуются крупные полимеры (мультимеры) протеина. Каждая из этих субъединиц содержит участки связывания с коллагеном (в субэндотелиальной матрице), FVIII и тромбоцитами (**рецепторы GPIb и GPIIb/IIIa**). Физиологическая функция VWF зависит от нормальной регуляции размера

мультимеров VWF и сохранности различных участков связывания элементов VWF. После синтеза VWF либо секретируется в плазму или субэндотелий, либо накапливается в цитоплазматических органеллах эндотелия (тельца Вейбеля-Палада) и тромбоцитах (альфагранулах). VWF может высвобождаться из этих хранилищ в ответ на различные физиологические и фармакологические стимулы.

VWF присоединяется к:

- 1. Тромбоцитам и субэндотелию, что способствует адгезии тромбоцитов*
- 2. Активированным тромбоцитам для содействия их агрегации.*
- 3. FVIII для предотвращения преждевременной деградации этого кофактора свёртывания.*

Классификация

Комитетом по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee – SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) в 2012 году пересмотрена и утверждена международная классификация БВ (табл. 1).

Таблица 1. Классификация болезни Виллебранда

Тип заболевания	Частота, %	Характеристика
Тип 1	70	Частичный дефицит vWF; уровень FVIII нормальный или сниженный пропорционально степени снижения vWF
Тип 2	25	Качественные дефекты vWF
2A		Снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF вследствие повышенной чувствительности к протеазе ADAMTS13
2B		Повышение аффинности vWF к рецепторам GPIb тромбоцитов, избыточное связывание vWF с тромбоцитами
2M		Снижение ристоцетин-кофакторной активности vWF при нормальном содержании антигена vWF; нормальная мультимерная структура vWF
2N		Снижение аффинности к FVIII
Тип 3	5	Практически полное отсутствие vWF с низкой активностью FVIII

БВ 1 типа

БВ 1 типа встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70% всех диагностированных случаев. **При БВ 1 типа количество vWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена.** Снижение уровня VWF в плазме – от лёгкого до умеренного (0,05-0,50 ед./мл). Функционально VWF нормален и коагуляционная активность фактора VIII снижена пропорционально его уровню в плазме. Наследование - аутосомно-доминантное с неполной частотой проявления. Симптомы у пациентов - это различные кожно-слизистые кровотечения, степень их тяжести обычно соответствует степени дефицита VWF.

БВ 2 типа

У пациентов с БВ 2 типа наблюдаются качественные дефекты vWF, которые связаны с нарушением формирования мультимеров, и подразделяется на подтипы: 2A, 2B, 2M, 2N.

Для диагностики и классификации подтипов БВ 2 типа используют анализ структуры мультимеров vWF (с помощью электрофореза в агарозном геле, в котором можно визуализировать мультимеры) (рис.1).

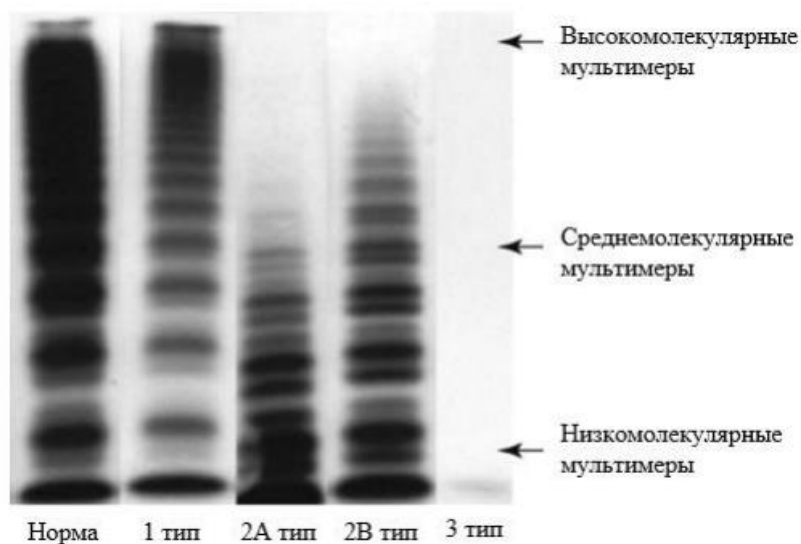


Рисунок 1. Мультимерная структура фактора заболевания в зависимости от типа болезни Виллебранда.

2В тип включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства vWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров vWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Результатом этого является уменьшение количества крупных мультимеров vWF. БВ типа 2В характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов под действием низких концентраций ристоцетина.

2М тип БВ 2М типа включает различные варианты качественного дефекта vWF, выражающиеся в снижении vWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров vWF. Функциональный дефект обусловлен мутациями, в результате которых происходит нарушение связывания vWF с тромбоцитами или субэндотелием. Пониженное связывание с тромбоцитами снижает доступность мультимеров vWF для расщепления металлопротеиназой ADAMTS-13, в связи с этим распределение мультимеров vWF по молекулярной массе сохраняется без изменений после их секреции эндотелиальными клетками.

2N тип БВ 2N типа (Нормандия) был впервые описан в 1990 г. У пациентов с БВ типа 2N имеется дефект vWF в месте связывания с FVIII. В результате этого не может образоваться комплекс vWF–FVIII. Данный вариант БВ определяют с помощью теста связывания vWF с FVIII. У многих пациентов с данным вариантом БВ ранее диагностировали гемофилию А легкой или умеренной степени тяжести. Когда для лечения гемофилии А стали применять высокоочищенные концентраты FVIII, не содержащие или содержащие очень небольшое количество vWF, возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики. У пациентов с БВ типа 2N при введении высокоочищенных концентратов FVIII наблюдается практически нормальное повышение активности FVIII, однако время полужизни FVIII очень мало. Для лечения кровотечений у пациентов с БВ типа Нормандия необходимы концентраты, содержащие как vWF, так и FVIII.

БВ 3 типа

БВ 3 типа – наиболее тяжелая форма болезни, так как vWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций vWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с БВ 3 типа характерно не только отсутствие vWF, но и очень низкая концентрация VIII фактора. Распространённость БВ 1-3 случая на миллион в большинстве популяций, хотя в некоторых местах, где чаще встречаются кровные браки, распространённость значительно выше. Заболевание передаётся как аутосомно-рецессивный признак. При БВ 3 типа уровень VWF всегда ниже 0,05 ед./мл и часто неопределим. Уровень VIII в плазме снижен до показателей от 0,01 до 0,10 ед./мл. У таких пациентов бывают рецидивирующие тяжёлые кожнослизистые кровотечения, а также частые кровотечения в мягкие ткани и скелетно-мышечные кровотечения. При неадекватном лечении со временем возникают повреждения опорно-двигательного аппарата, и в среднем возрасте пациентам с БВ 3 типа может потребоваться эндопротезирование суставов.

Клиника

Основное проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или посттравматического характера.

При БВ 1 и 2 типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости: экхимозы, кровотечения из слизистых (десневые, носовые, луночковые), меноррагии, кровотечения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных диагностических процедур.

При типах БВ, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2A, 2N, 3), часто наблюдается смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома.

БВ 3 типа по своим проявлениям схожа с тяжелой формой гемофилии А ввиду почти полного отсутствия vWF и, как следствие, FVIII. При данном типе заболевания в клинической картине преобладают нарушения опорно-двигательного аппарата в результате рецидивирующих кровоизлияний в суставы (гемартрозов), гематомы мягких тканей различной локализации спонтанного характера, забрюшинные гематомы. Несмотря на идентичность клинических проявлений, у пациентов с БВ симптоматика менее выражена, чем у больных гемофилией, и всегда сочетается с кровотечениями по микроциркуляторному типу.

Жизнеугрожающие кровотечения более характерны для БВ 3 типа. К ним относятся: кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС); кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); кровотечения/кровоизлияния в шею/горло; забрюшинная гематома.

Диагностика

Диагностика начинается со сбора персонального и семейного анамнеза о наличии геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы, носовые кровотечения, гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений, длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства.

Заподозрить БВ возможно при наличии следующих клинических признаков:

- кровотечения из незначительных порезов или ран, которые длятся более 15 мин и/или отсроченно возникают в течение 7 дней после травмы;
- эпизоды длительного или повторного кровотечения после хирургического вмешательства или экстракции зубов, в том числе отсроченного характера в течение первых 7—10 дней;
- спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы;
- носовые кровотечения, которые длятся более 10 мин, несмотря на физическую компрессию, или требующие медицинского вмешательства; наличие крови в кале без видимой причины;
- желудочно-кишечные кровотечения, не объяснимые язвами или портальной гипертензией;
- любые обильные маточные кровотечения, которые длятся более 7—10 дней;
- наличие забрюшинных гематом или гемартрозов в анамнезе;
- развитие геморрагического синдрома при приеме таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, НПВС, клопидогрел, варфарин или гепарин;
- БВ в семейном анамнезе.

При проведении физикального обследования рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей. Возможно выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия) при БВ 3 типа. При осмотре также могут быть обнаружены кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые, меноррагии). Осмотр позволяет определить тяжесть состояния пациента и необходимость проведения специфической заместительной и/или гемостатической терапии.

Лабораторная диагностика

Для уточнения диагноза рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования.

Первым этапом лабораторной диагностики рекомендуется проведение коагулологического скрининга, включающего следующие показатели: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов по Фонио; исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами - ристоцетином, коллагеном, АДФ, тромбином, адреналином; определение АЧТВ, ПТИ, ТВ и фибриногена.

Для верификации диагноза БВ рекомендуется проведение второго этапа диагностики - специфических коагулологических исследований: соотношение $vWF:RCo/vWF:Ag$ (обязательно); FVIII:C (обязательно), уровень RIPA в двух концентрациях ристомидина (для уточнения типа БВ); анализ мультимеров vWF (в неясных случаях).

Специфические тесты могут быть выполнены в специализированных центрах по лечению коагулопатий.

Критериями установления диагноза БВ являются следующие показатели: 1. Анамнез заболевания, который должен включать 2 геморрагических эпизода, требующих терапии или 3 геморрагических эпизода одной и той же локализации.

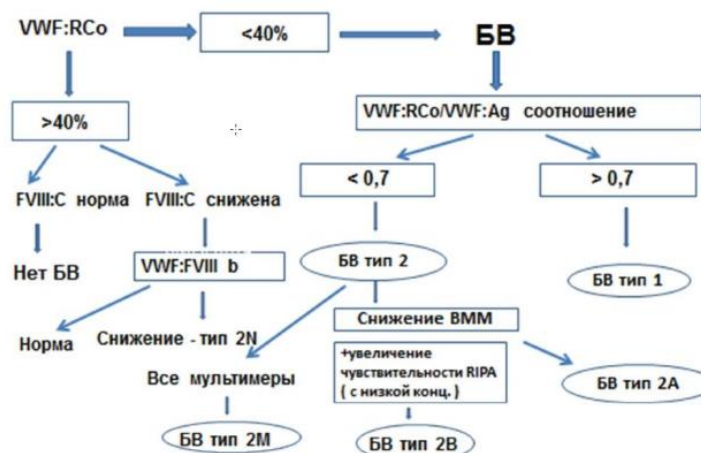
2. Отягощенная наследственность - повышенная кровоточивость у родственников 1 степени родства.

3. Лабораторные данные (таблица 2).

Таблица 2. Лабораторные критерии типов болезни Виллебранда

Исследование	Тип болезни Виллебранда					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Количество тромбоцитов	N	N	↓ / N	N	N	N
Время свертывания	↑ / N	↑	↑	↑	N	↑
АЧТВ	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N	↑ / N
FVIII:C	↓ / N	↓ / N	↓ / N	↓ / N	↓	< 10%
$vWF:RCo$	↓	< 20%	↓	↓	N / ↓	< 5%
$vWF:Ag$	↓	↓ / N	↓ / N	↓ / N	N / ↓	< 5%
$vWF:CB$	↓ / N	↓↓	↓	↓ / N	N / ↓	< 5%
Отношение $vWF:RCo / vWF:Ag$	> 0,7	< 0,7	< 0,7	N / ↓	> 0,7	Вариабельно
RIPA	↓ / N	↓ / N	↑ при низкой концентрации	↓ / N	N	Отсутствует
Мультимеры vWF	N / ↓	Abs высокомолекулярных мультимеров	Abs высокомолекулярных мультимеров	N	N	Отсутствует

Алгоритм исследования пациента с подозрением на БВ (цитируется из заключения заседания Совета экспертов в области лечения болезни Виллебранда, 27 января 2011 г. в Москве)



Дифференциальный диагноз при болезни Виллебранда проводится с гемофилией, тромбоцитопатиями/тромбоцитопениями, болезнью Стюарта-Прауэра, наследственной гипоконвертинемией.

Гемофилия – наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови VIII или IX. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сцеплено с Xхромосомой. Этим определяется, что болеют гемофилией лица мужского пола, а передатчицы патологического гена – женщины. Характерным проявлением геморрагического синдрома является гематомный тип кровотечения и развития гемартрозов. В коагулограмме определяется изолированное удлинение АЧТВ, снижение активности фактора VIII ниже 50%, и отсутствие нарушения со стороны содержания антигена VWF, VWF:RCo, мультимеров фактора Виллебранда.

Тромбоцитопатии/тромбоцитопении характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови- регистрируется в разной степени выраженности снижение числа тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов. При этом в коагулограмме протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание фибриногена не изменены, содержание факторов свертывания в пределах нормы. Длительность кровотечения нормальная или увеличенная. Диагноз устанавливается на основании электронной микроскопии тромбоцитов, исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами.

Болезнью Стюарта-Прауэра наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. При тяжелых формах дебют заболевания в период новорожденности (кефалогематомы). Имеют место профузные желудочно-кишечные кровотечения, подкожные гематомы, длительные носовые кровотечения, метроррагии. Гемартрозы крайне редки. В коагулограмме-

удлинение протромбинового времени при одновременном, хотя и менее выраженном удлинении свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени. Снижена активность фактора X в плазме.

Наследственная гипоконвертинемия наследуется по неполному аутосомнорецессивному типу. Тип кровоточивости - смешанный микроциркуляторногематомный (кефалогематомы, желудочно-кишечные кровотечения, упорные носовые кровотечения, метроррагии). В коагулограмме имеет место изолированное удлинение свертывания плазмы в протромбиновом тесте при нормальных показателях общего времени свертывания крови, активированном частичном тромбопластиновом времени.

Лечение

Показанием к проведению терапии пациента с болезнью Виллебранда являются следующие клинические ситуации:

- спонтанное кровотечение;
- хирургическое вмешательство;
- рецидивирующие кровотечения, снижающие качество жизни.

В зависимости от типа БВ можно выбрать разные терапевтические подходы:

Тип заболевания	Препарат выбора	Альтернативные методы и дополнительное лечение
I	Десмопрессина ацетат	Антифибринолитические средства, эстрогены, концентрат vWF/FVIII
IIA	Концентрат vWF/FVIII	Антифибринолитические средства, эстрогены
IIB	Концентрат vWF/FVIII	
IIIM	Концентрат vWF/FVIII	
IIIN	Концентрат vWF/FVIII	
III	Концентрат vWF/FVIII	Концентрат vWF/FVIII или тромбоконцентрат

Лечение кровотечений при болезни Виллебранда десмопрессином.

Десмопрессина ацетат (DDAVP) - синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона) с модификациями, направленными на снижение прессорной (вызывающей повышение артериального давления) активности вазопрессина. DDAVP повышает концентрацию VWF и активность FVIII у здоровых лиц, у больных с легкой или умеренной формой БВ и у больных с легкой формой гемофилии А. DDAVP вызывает высвобождение VWF и FVIII из эндотелиальных клеток. Показания к назначению десмопрессина – легкие формы БВ типов I и II, за исключением IIB

Нежелательные явления DDAVP: • транзиторная тахикардия; • головная боль (обычно выражена умеренно); • гипонатриемия; • задержка жидкости (вследствие антидиуретического эффекта DDAVP). Повторное введение DDAVP в течение 48 ч вызывает истощение запасов vWF и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении DDAVP.

Заместительная терапия концентратами VWF/FVIII.

Концентраты VWF/FVIII показаны при БВ типа III, типа IIВ (поскольку использование DDAVP может вызвать транзиторную тромбоцитопению), а также всем пациентам с БВ типа I и II, у которых отсутствует ответ или имеются противопоказания к назначению DDAVP.

Предпочтения должны отдаваться препаратам, имеющим следующие характеристики:

- не должны содержать фактор VIII в концентрации, превышающей концентрацию фактора Виллебранда, т.к. создание избыточной активности фактора VIII в крови больных с БВ в сравнении с активностью фактора Виллебранда может привести к развитию тромбозов, опасных для жизни;
- необходимо учитывать соотношение между VWF:RCo и FVIII:C при определении дозы, необходимой для введения;
- препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры VWF, имеют сравнительно более выраженные гемостатические свойства;
- должны обладать высокой вирусной безопасностью.

Гормоны

У женщин при введении эстрогенов повышаются FVIII:C и vWF:RCo и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применения содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей, высвобождающих эти гормоны. Гормоны можно назначать длительно для уменьшения длительности и обильности менструальных выделений.

Антифибринолитические средства.

ϵ -аминокапроновая кислота (АКК) и транексамовая кислота предотвращают лизис образовавшихся сгустков, связываясь с активными участками плазминогена, что препятствует его взаимодействию с фибрином и проникновению в формирующийся тромб. Антифибринолитические средства часто применяют, местно или системно, для купирования кровотечений со слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий. Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами факторов свертывания крови.

Список литературы

1. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018)
2. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 515–521.
3. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands De Wee E.M., Frank W.G. Leebeek F.W.G, Eikenboom J.C.J., Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease in The Netherlands. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(5): 480-487
4. Nordic Guidelines on von Willebrand disease. Version: April 23, 2008
5. Рудая В.И., Мисько Л.В., Мисько Ю.Л., Юрчишена Э.В., Юрчишен О.М. Болезнь Виллебранда // ЗР. 2010. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-villebranda> (дата обращения: 18.02.2021).
6. Костерина А.В. Вопросы диагностики и лечения болезни Виллебранда // ПМ. 2018. №7-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-bolezni-villebranda> (дата обращения: 18.02.2021).
7. Колосков А.В. Болезнь Виллебранда // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-villebranda-1> (дата обращения: 18.02.2021).
8. Лихачева Е. А., Зоренко В. Ю., Плющ О. П., Коняшина Н. И., Махиня С. А., Полянская Т. Ю. Диагностика и лечение болезни Виллебранда // Гематология и трансфузиология. 2012. №Приложение. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-bolezni-villebranda-1> (дата обращения: 18.02.2021).

9. 1. von Willebrand EA. Hereditär pseudohemofili. Finska Lakarsällskapets Handl 1926; 67:7-112.