

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПОВЫШЕННОЙ КРОВОТОЧИВОСТЬЮ

Серия монографий «Лечение гемофилии», №5,
Всемирная федерация гемофилии 1996 в редакции 2000 года

Р. Пейпер

Общество гемофилии штата Невада, США.

GYNECOLOGICAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH BLEEDING DISORDERS

Treatment of Hemophilia Monograph Series, Number 5.
World Federation of Hemophilia: 1996, revised 2000.

Renée Paper

Hemophilia Foundation of Nevada, U.S.A.

Введение

Проблемы кровоточивости среди женщин зачастую не изучены или не определены. В то время как они весьма распространены, доступная информация по данной проблеме ограничена. В данной статье я предоставляю некоторую, собранную мной информацию для женщин, ищущих ответы на часто встречающиеся вопросы. Большая часть информации, представленной мной и касающаяся диагностики и лечения определенных проблем кровоточивости у женщин, была получена с помощью опросов, проводимых во всем мире в течение последних восьми лет среди женщин, имеющих повышенную кровоточивость.

Упрощенный обзор гемостаза

Сужение кровеносных сосудов (вазоконстрикция)

Это первый шаг в остановке кровотечения, когда кровеносные сосуды сокращаются или сужаются в поврежденной области, стараясь уменьшить приток крови (Рис. 1).

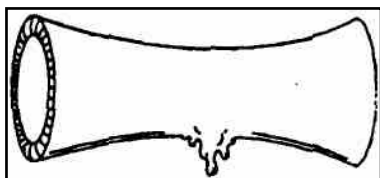


Рис. 1. Сужение сосудов

Формирование тромба

В результате серии биохимических реакций, тромбоциты стремительно прибывают к месту повреждения, приклеиваются к стенке сосуда и соединяются или приклеиваются друг к другу, закупоривая поврежденную стенку сосуда (рис. 2). В этот процесс вовлечено множество химических веществ и белков, но один из наиболее важных – фактор Виллебранда (фВ). фВ — клееподобный белок, чьей функцией является перенос и защита фактора VIII в системе кровообращения и помощь по сцеплению тромбоцитов и их агрегации. (Недостаточное количество или дефекты качества данного белка, приводят к так называемой болезни Виллебранда).



Рис. 2. Формирование тромба

Формирование фибринового сгустка

На данном этапе формируется подобная сети покрытие тромба – сгусток фибрина (сгусток крови), сформированный через взаимодействие 13-ти плазматических факторов свертывания крови, пронумерованных римскими цифрами от I до XIII (рис. 3). Дефицит любого из этих белков может приводить к задержке или неполному формированию сгустка и последующему возобновлению кровотечения, когда тромб образуется на время, требуя укрепления фибриновым сгустком.



Рис. 3. Формирование фибринового сгустка

Проблемы кровоточивости у женщин

Проблемы кровоточивости могут быть унаследованы или приобретены в течение жизни женщины. Приобретенная повышенная кровоточивость может быть вызвана некоторыми типами медикаментов, лечения, злокачественными заболеваниями и аутоиммунными нарушениями. Остановимся на наследственных проблемах, которые наиболее часто являются причиной возникновения проблем кровоточивости у женщин.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (БВ), как сообщается, является наиболее частой причиной повышенной кровоточивости у людей.

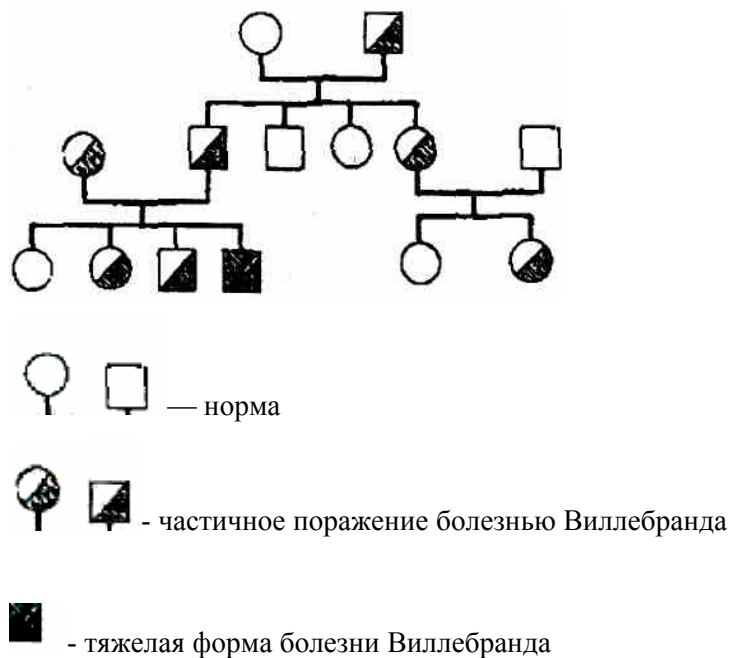


Рис. 4. Наследование болезни Виллебранда

Наличие болезни Виллебранда (БВ) обусловлено геном, переданным от родителей ребенку. Аномальный ген болезни Виллебранда находится на одной из регулярных хромосом, не на хромосоме пола (как гемофилия), и потому БВ встречается с равной интенсивностью, как у мужчин, так и у женщин. Часто точная семейная история может помочь врачу в диагностировании состояния. Иногда аномальный ген может проявить себя впервые в больном, когда никто из родителей им не обладал. Это называется новой «мутацией», и тогда данное заболевание может переходить последовательно детям обычным способом. Специфическое определение гена фактора Виллебранда (ДНК тест) теперь доступно для некоторых форм болезни Виллебранда.

Иногда возможно проследить болезнь Виллебранда в течение нескольких поколений. Рисунок выше демонстрирует обычную модель доминантной наследственности. Хотя генетический дефект унаследован аутосомным способом, это не соответствует классической модели аутосомному доминантному или аутосомному рецессивному типам наследования. Умеренная БВ и некоторые из форм заболевания (тип 2А или 2В) выступают как следствие аутосомной доминантной модели, тяжелая форма БВ, когда фактор Виллебранда, встречается только тогда, когда два гена дефективны.

Точная распространенность не известна, однако, по некоторым оценкам, присутствует у 1% всего населения планеты. БВ встречается во всем мире среди людей всех социально-экономических и этнических групп. Это аутосомное заболевание (то есть, поражает одинаково и мужчин и женщин) (рис. 4). Различают три основных типа БВ в зависимости от того,

является ли дефект фактора Виллебранда количественным или качественным. При БВ тип 1, имеется недостаток фактора Виллебранда (фВ). Тип 2 БВ, который имеет четыре подтипа, происходит при качественном дефекте фВ (фактор не функционирует должным образом). При типе 3, фВ почти или полностью отсутствует. Большинство типов унаследовано аутосомным доминантным путем. Тип 3 и 2N наследуются рецессивным путем. Важно знать, какой тип БВ имеет каждый отдельный пациент, потому что лечение различных типов заболевания различно. Если имеется существенное уменьшение фВ, как при типе 3 или проблема с фВ, связанная с фактором VIII как при типе 2N, то существенное уменьшение фактора VIII относительно нормы может также иметь место. Иногда люди с типом БВ 3 или 2N ошибочно диагностированы как больные гемофилией из-за существенно уменьшенного фактора VIII. Чтобы предотвратить такой ошибочный диагноз, необходимо при определении нарушения свертывающей системы крови у пациента проверить уровень факторов VIII и Виллебранда.

Признаки БВ выражаются в неспособности организма формировать тромб. Кровотечения главным образом происходят из слизистой оболочки и (или) кожных покровов. Наиболее общие признаки — наличие на теле большого количества синяков, частые или длительные носовые кровотечения, тяжелые или длительные менструальные кровотечения (меноррагии) и длительные кровотечения при ранах, хирургических операциях, удалении зубов и у рожениц во время родов. Также могут иметь место желудочно-кишечные кровотечения. Кровоизлияния в суставы при БВ более редки, чем при гемофилии и обычно происходит у пациентов с низким содержанием в крови фактора VIII.

Гемофилия

Поскольку принцип наследования гемофилии А (дефицит фактора VIII) и гемофилии В (нехватка фактора IX) — связанный с полом рецессивный признак, женщины крайне редко страдают данными заболеваниями. Более возможным, но недоказанным является факт кровоточивости у женщин-носительниц гемофилии А или В. Симптоматический носитель с низким уровнем фактора VIII или IX может страдать повышенной кровоточивостью точно так же как больной легкой формой гемофилии при хирургических вмешательствах или травмах. У женщин, однако, ненормальные менструации могут быть единственным симптомом. Неправильные тяжелые или длительные менструальные периоды — наиболее часто встречающиеся симптомы среди носительниц генов гемофилий А и В. Чрезмерная кровоточивость, связанная с беременностью и родами, может также происходить в тех случаях, когда уровень фактора ниже 30%. Женщинам-носительницам, чей уровень фактора позволяет отнести их к категории больных легкой формой гемофилии, при кровотечениях

требуется лечение такое же, как и мужчинам с легкой формой гемофилий. Клинически не имеется никакой разницы.

Смешанные заболевания

Дефицит любого из белков (факторов) свертывания крови может указывать на признаки различной степени серьезности так же, как количественные и качественные дефекты тромбоцитов. Большинство симптомов при таких дефектах будут походить на признаки болезни Виллебранда. Некоторые заболевания, связанные с дефицитом факторов свертывания крови проявляются довольно слабо (например, дефицит фактора XII). Другие, типа гипофибриногемии (недостаточность фактора свертывания крови фибриногена) особенно проблематичны. Многие данные заболевания наследуются аутосомно женщинами и мужчинами одинаково.

Гинекологические симптомы, наблюдаемые у женщин с повышенной кровоточивостью

Меноррагия/метроррагия

Длительное и тяжелое менструальное кровотечение – наиболее общий геморрагический симптом, наблюдаемый у женщин с проблемами кровоточивости. Некоторые страдают чрезмерными кровотечениями в течение менструального цикла (меноррагия); другие сталкиваются с подобными проблемами сразу после окончания менструального цикла (метроррагия). Матка — насыщенный сосудами орган, способный к потере большого количества крови в течение короткого промежутка времени. Длительное кровотечение может вызывать железодефицитную анемию. Терапевтические вмешательства типа дилатации и выскабливания стенок полости матки обычно только ухудшают ситуацию, так как выравнивания выстилающих тканей матки, препятствуют образованию фибринового сгустка, полость матки остается незащищенной и возобновление гемостаза осложняется.

Дисменорея и боли в середине цикла

Другая общая жалоба женщин с повышенной кровоточивостью — боль в течение менструальных периодов и боли в середине цикла. Можно лишь предполагать об их причинах, так как никаких достоверных научных данных по этому вопросу не существует. Некоторые женщины могут испытывать боль в результате обильного кровотечения и неполного формирования сгустков в матке. В других случаях отмечаются боли в области таза или живота, что происходит при эндометриозе. Эндометриоз — аномальное состояние, при котором рост внутриматочной ткани происходит в брюшной полости вне матки. Когда любая

женщина находится в менструальном периоде, внутриматочная ткань — везде, где бы она ни находилась — будет кровоточить. Если женщина страдает нарушением свертывания крови и эндометриозом, ткань, находящаяся вне матки, может кровоточить, вызывая перитонеальное раздражение (раздражение брюшины) и боль.

Я беседовала с женщинами, страдающими чрезмерным кровотечением в период овуляции и испытывающими сильную боль в области таза. Когда яйцеклетка выделяется из яичника, у здоровых женщин происходит очень незначительное кровотечение. Но у женщин с нарушением свертываемости крови это может стать значительной проблемой. Однажды я повстречала женщину с болезнью Виллебранда тип 3, у которой кровотечение в период овуляции было столь интенсивным, что ей приходилось принимать противозачаточные средства в виде таблеток, в течение всей жизни, чтобы избежать овуляции.

Проблемы зачатия/фертильность

Многие женщины с проблемами кровоточивости употребляют противозачаточные таблетки или другие средства гормональной терапии. Очевидно, это воздействует на способность женщины к зачатию. Долгосрочный эффект такой длительной гормональной терапии не известен. Также неизвестно, имеет ли дефицит фактора Виллебранда какое-либо влияние на способность оплодотворенной яйцеклетки прикрепляться к стенке матки, что в свою очередь может воздействовать на способность вынашивать плод в течение всего срока. Казуистическим кажется то, что имеется более высокая степень вероятности выкидыша у женщин с БВ, чем в общем случае. Так может происходить просто потому, что когда случается выкидыш, последующее чрезмерное кровотечение заставляет женщину обращаться за медицинской помощью, и при этом отмечается ее диагноз. В то же время выкидыш, случившийся на ранних сроках беременности у обычной женщины, может быть даже не воспринят таковым. Кровотечение, которое следует за самопроизвольным прекращением беременности, может быть весьма значительным, так как высокий уровень факторов свертывания, естественно поддерживающийся в крови во время беременности резко понижается после потери плода.

Послеродовое кровотечение, может стать проблемой для женщин с нарушениями свертываемости. В зависимости от заболевания проблемы могут быть малы или очень незначительны потому, что гормоны, уровень которых повышается во время беременности, вызывают повышение уровня факторов свертывания. Это особенно справедливо в отношении факторов VIII и Виллебранда. Однако даже если никаких сложностей непосредственно после родов не было, несколькими днями позже, когда уровень гормонов и уровень факторов свертывания крови начинает снижаться, может произойти послеродовое кровотечение. У пациенток с болезнью Виллебранда отмечается большее число первичных (немедленных) и

вторичных (замедленных) послеродовых кровотечений. У женщин, кормящих грудью, уровень гормонов остается на высоком уровне, однако, неизвестно, защищает ли это от послеродового кровотечения. Беременность не дает никакой защиты женщинам с БВ тип 2, поскольку гормональное повышение и повышения фактора Виллебранда не изменяют функциональное нарушение фВ. Уровень фактора IX не повышается в течение беременности.

Диагностика наследственных заболеваний, вызывающих повышенную кровоточивость

Для врачей, не являющихся специалистами в области гематологии, в том числе акушеров-гинекологов и семейных врачей, установление диагноза нарушение свертываемости крови может быть, в лучшем случае, сложным. Врачи, оказывающие первую помощь, при установлении диагноза обычно полагаются на результаты анализов протромбинового времени (ПВ) и АЧТВ и в меньшей степени на время свертывания-кровотечения. Сложность при этом состоит в том, что наиболее часто встречающееся нарушение свертываемости крови у женщин – болезнь Виллебранда невозможно установить с помощью данных анализов.

При болезни Виллебранда изменений в ПВ не отмечается, а АЧТВ — удлинено лишь изредка. Увеличенным ПВ бывает только при дефиците факторов X, VII, V, II, I, или при некоторых заболеваниях печени. АЧТВ удлинено только тогда, когда у пациента имеется дефицит факторов XII, XI, X, IX, VIII, V, II или I. АЧТВ при болезни Виллебранда удлинится только в случае, если уровень фактора VIII — ниже 40%. Для больных с качественным типом 2 БВ (кроме 2N), АЧТВ будет обычно в норме. Время кровотечения, бывает нормальным или удлинённым. Анализ на время кровотечения не является очень точным. Это — поверхностное исследование для оценки функции тромбоцитов, на него могут влиять различные внешние факторы, например простуда. Анализ на фактор Виллебранда должен включать кофакторный тест с ристоцитином, который оценивает функцию фактора Виллебранда, антигена к фактору Виллебранда, который измеряет уровень фВ и уровень фактора VIII. Многие врачи также используют анализ, чтобы оценить связывающую способность коллагена фВ. Дополнительные анализы, например анализ мультимера фВ используют, для изучения структуры белка, что особенно полезно при исследовании различных подтипов болезни Виллебранда тип 2. Не имеется никого совершенного анализа для диагностирования БВ.

Лабораторные исследования на определение наличия БВ часто отрицательны или неокончательны и могут потребовать проведение повторных тестов для подтверждения. Люди с БВ могут иметь циклические вариации в своих уровнях, делающих диагностику трудной, особенно в её мягких формах. Время проведения испытания важно. Лучше проверить женщину в течение её менструального цикла, когда гормональные нормы и нормы фактора — самые низкие. При выполнении коагуляционного теста, проверяющему важно учесть любые

факторы, связанные с окружающей средой, влиянием медицинских препаратов, которые могут влиять на точность испытаний. Гормональная терапия типа оральных контрацептивов, из-за их стимулирующего действия на фВ и фактор VIII, должна быть прервана перед проведением анализа. Использование некоторых лекарств, имеющих противопоказания, которые влияют на функции тромбоцитов, должно быть также отменено. Это аспирин и большинство нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) типа ибупрофена, диклофенака, вольтарена, целебрекса и т.п. Из-за ряда причин, которые могут влиять на точность результата и обычных колебаний уровня фактора, необходимо повторять анализы женщинам, имеющим в анамнезе кровотечения, даже если в данный момент результаты анализов в норме. Также необходимо направить женщину к гематологам, имеющим опыт лечения нарушений свертываемости крови.

Эти гематологи обычно имеют связь с центрами лечения, которые находятся на всей территории США и по всему миру. Специальные анализы, необходимые для установления диагноза обычно требуют использования специализированного оборудования, реактивов и техники. Лабораторные погрешности в процессе оценки проблем коагуляции — общие среди неспециализированных лабораторий. Очень немногие из женщин, с которыми я беседовала, были диагностированы без многократного повторения испытаний. Это — огромные расходы времени и денег.

Лечения гинекологических осложнений у женщин с повышенной кровоточивостью

Различные методы лечения, описанные ниже, успешно проявили себя у женщин, с которыми мне удалось побеседовать. Этот список, не является окончательным. Вам следует проконсультироваться с врачом, чтобы определить соответствующий метод в Вашем конкретном случае.

Гормональная терапия

Оральные контрацептивы (ОК) очень эффективны для повышения уровня II, VIII факторов и фактора Виллебранда. По этой причине они особенно полезны в лечении тяжелых менструальных периодов, а также других кровотечений у женщин. Женщины часто сообщают, что в течение менструального периода и принятия пилюль плацебо (пустышек), они также имеют увеличение количества случаев кровотечений при ударах и носовых кровотечениях, количество которых уменьшается, как только они принимают контрацептивы снова. Для симптоматических носительниц (фактор VIII), ОК может быть единственно возможным методом лечения. Для женщин с качественными дефектами фактора Виллебранда, эффективность оральных контрацептивов уменьшается, так как гормоны повышают уровень

фактора Виллебранда, но не исправляют свойственных структурных дефектов. Для этих женщин, ОК вероятно имеет некоторый успех в помощи по регулированию их менструальных периодов, и уменьшать интенсивность кровотечения, но другие виды лечения могут быть также необходимы.

Для кровотечений не чувствительных к ОК, использование чистых прогестиновых компонентов, типа Норулата и Провера, может быть очень полезно, потому что они вызывают уплотнение выстилающей маточной ткани (секреторного миометрия) и останавливают кровотечение.

Вопрос — как долго Вы можете останавливать менструацию?

Некоторые врачи предпочитают использование прогестеронных компонентов типа Деро-Провера для внутримышечного введения, хотя результаты, согласно опросов женщин, различны. Прогестеронные компоненты при внутримышечном депонировании — небезопасны по ряду причин:

1. Они требуют внутримышечной инъекции, которая не рекомендуется людям с проблемами кровоточивости.
2. Если при введении, у отдельных пациенток возникают побочные эффекты, то они (побочные эффекты) могут продолжаться в течение нескольких месяцев, тогда как период полураспада для оральных контрацептивов намного более краткосрочен.
3. Дозировка может управляться лучше с участием специалиста. Строго говоря, в случае кровотечения, угрожающего жизни, использование внутривенных соединенных эстрагенов (Premarin) весьма эффективно.

Ацетат десмопрессина

Это медицинское средство обычно вводится путем инъекции (внутривенно или подкожно – DDAVP) и интраназально (капли для носа – Stimate). Это химически связано с антидиуретическим гормоном (вазопрессин). Когда это используется, DDAVP вызывает резкое повышение циркуляции плазмы фактора VIII и фактора Виллебранда, стимулируя выработку этих белков из стенок кровеносных сосудов. Этот препарат очень эффективен при лечении кровотечений у женщин с типом 1 БВ и симптоматических носительниц гемофилии А с дефицитом фактора VIII. Он менее эффективен для женщин с типом 2 БВ, потому что не исправляет молекулярные дефекты фактора Виллебранда. Препарат неэффективен при БВ тип 3, когда фактор Виллебранда практически не вырабатывается, и не должен использоваться при типе 2В из-за чрезмерного связывания тромбоцитов и последующей тромбоцитопении. (Тромбоцитопения — состояние, характеризующееся уменьшением числа тромбоцитов и соответственно повышением кровоточивости). К сожалению, DDAVP не несет никакой

пользы для женщин — симптоматических носителей гемофилии В, потому что это не имеет никакого влияния на фактор IX. Когда предписывают применение спрея «сильного» действия (Stimate), врачи делают отметку «никаких заменителей», поскольку существует менее концентрированный состав, интраназального десмопрессина под названием DDAVP, используемый для лечения ночного энуреза. Эта менее концентрированная форма препарата соответственно малоэффективна для пациенток с повышенной кровоточивостью.

Препараты плазмы

Женщинам с повышенной кровоточивостью, не чувствительным к десмопрессину или активной гормональной терапии, показана заместительная терапия при дефиците или дефективности фактора свертывания. Сегодня с появлением более надежных, вирус инактивированных лиофилизированных препаратов плазмы (концентратов факторов) во многих странах, применение препаратов типа криопреципитата или свежезамороженной плазмы, является недопустимым. Национальная организация гемофилии США и Научный консультативный совет рекомендуют не использовать их, если доступны вирусинактивированные препараты.

В США и в других странах, где доступны безопасные и гемостатически эффективные препараты, доступные для лечения кровотечений, связанных с нарушениями факторов II, VII, VIII, IX, X, и фактора Виллебранда. В США существует два наиболее широко используемых препарата для лечения болезни Виллебранда Humate-P (Haemate-P в других странах) и Alphanate SD. Оба эти препарата — концентраты с высоким содержанием фактора VIII и фактора Виллебранда. Препараты фактора VIII моноклональной очистки или рекомбинантные не должны использоваться при БВ, поскольку в них не содержится фактор Виллебранда.

Антифибринолитики

Препараты типа аминокaproновой кислоты могут быть полезны при лечении менструального кровотечения, а также кровотечений из слизистой оболочки носа и рта. Эти лекарства не формируют сгусток, они просто сохраняют сгусток на месте дольше, блокируя ферменты, ответственные за фибринолиз (самопроизвольный, нормальный процесс распада сгустка, как только он сформировался). Эти препараты не должны использоваться при суставных и почечных кровотечениях.

НПВС и анальгетики

Большинство НПВС имеют свойство нарушать функции тромбоцитов. Они мешают адгезии и агрегации тромбоцитов (тромбоциты становятся неспособными соединяться для формирования

сгустка). Данные существуют, чтобы показать, что два противовоспалительных лекарства, choline-magnesium-trisalicylate (Tri-lisate) и salsalate (Disalcid) не изменяют функции тромбоцитов и поэтому могут быть полезными для использования лицами с повышенной кровоточивостью. Эти медикаменты часто полезны для управления болью, связанной с овуляцией и менструацией. Новый класс НПВС Cox-2 ингибиторы (Целебрекс) не вызывают дисфункцию тромбоцитов и могут быть полезны для людей с проблемами кровоточивости.

Хирургические вопросы

Внутриматочная абляция

Женщинам, не поддающимся другому лечению, может потребоваться удаление внутриматочной выстилающей ткани для предотвращения менструации, хотя и приведет к ее стерильности. Это может послужить безопасной альтернативой гистерэктомии при решении проблем с кровоточивости. Имеются научные данные в литературе, подтверждающие безопасность и эффективность этой процедуры для женщин с рядом проблем кровоточивости.

Гистеротомия

Для некоторых женщин, являющихся минимально чувствительными или полностью нечувствительными к другим терапиям, гистеротомия может быть единственным приемлемым лечением. Влагалищные или чрезбрюшные гистерэктомии были безопасно выполнены у женщин с проблемами кровотечения после того, как была достигнута адекватная и соответствующая концентрация фактора в плазме крови пациенток.

Лапароскопия

У женщин, испытывающих боли на фоне эндометриоза (кровотечения из эндометрической ткани, растущей вне полости матки), удаление мигрирующей ткани, используя лапароскопическую методику может быть эффективным. При этой процедуре, делаются два малых разреза в области живота. Специальный зонд для визуально-манипуляционных действий, направляется хирургом через один из разрезов, в то время как ткань удаляется через второй разрез.

Дилатация и выскабливание полости матки

Эти процедуры влекут за собой расслабление и достаточное раскрытие просвета шейки матки и соскабливание эндометрия. Использование данных процедур с намерением уменьшения интенсивности кровотечения не может быть эффективно для женщин с кровоточивостью,

поскольку данная методика препятствует тромбообразованию на поврежденных сосудах субэндометриального расположения. Также если дилатация и выскабливание полости матки производятся не в диагностических целях это неприемлемо в случаях с пациентками с повышенной кровоточивостью.

Овариэктомия

Овариэктомия (удаление яичников) может быть приемлемым вариантом для женщин, страдающих кровотечениями при овуляции, к которым по тем или иным причинам не может быть применена гормональная терапия. Однако, эта процедура не только делает женщину стерильной, но также стимулирует менопаузу.

Обязательно, чтобы женщины, рассматривающие любой из этих вариантов, полностью поняли риски, выгоды и альтернативы прежде, чем принять определенное решение.

Заключение

Я надеюсь, что эта статья будет полезной для женщин и практикующих врачей, ищущих ответы на некоторые вопросы, встающие перед пациентками с проблемами повышенной кровоточивости. Я также надеюсь, статья поднимет много вопросов, на которое медицинское и научное сообщества будут пытаться найти ответы. Настало время объединить усилия по решению этих проблем.

Дополнительная литература

Females Bleed Too. HANDI Quarterly (Fall 1993).

Symptomatic Carriers. HANDI Quarterly (Fall 1994).

Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations Regarding Women With Bleeding Disorders. Medical Advisory #303 (1997), National Hemophilia Foundation.

Medical and Scientific Advisory Council. Treatment of von Willebrand Disease. Medical Advisory #314 (1998), National Hemophilia Foundation.

Bottini E. et al. Prevention of Hemoperitoneum during Ovulation by Oral Contraceptives in Women with Type III von Willebrand Disease and Afibrinogenemia. Case Reports. Haematologica 1991; 76: 431—33.

Brenner PF. (Ed) Management of Bleeding Disorders in Women, The Role of the Obstetrician/Gynecologist. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1996; Suppl. 175 Part 2. 761-92.

Bunschoten, EP. et al. Bleeding Symptoms in Carriers of Hemophilia A and B. Thrombosis and Hemostasis (Germany) 1988; 59: 349-52.

Caldwell D. et al. Hereditary Coagulopathies in Pregnancy.» Clinical Obstetrics and Gynecology 1985; 28.

Conti M. et al. Pregnancy in Women with Different Types of von Willebrand Disease. Obstetrics and Gynecology 1986; 68: 282.

Cohen S. et al. Epidural Analgesia for Labor and Delivery in a Patient with von Willebrand Disease. Regional Anesthesia 1989; 14: 95-97.

Ewenstein B. von Willebrand's Disease. Annual Reviews in Medicine 1997; 48: 525-42

Kouides P. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority.» Haemophilia 1998; 4: 665-676

Lee C. A. Women and von Willebrand disease. Haemophilia 1999; 5: Suppl. 2; 38-45

Murray E, Lilicrap D. von Willebrand Disease: Pathogenesis, Classification, and Management. Transfusion Medicine Reviews 1996; 93-110

Paper, R., Baker J, Larson K. Women Can Have Bleeding Disorders. Slide presentation. National Hemophilia Foundation, 1999

Robertson LE. et al. Hereditary Factor VII Deficiency in Pregnancy: Peripartum Treatment with Factor VII Concentrate. American Journal of Hematology 1992'; 40: 38-41.

Scott JP, Montgomery R. Therapy of von Willebrand Disease.» Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1993; 19.

Vosburgh E. Rational Intervention in von Willebrand Disease. Hospital Practice (March 1993).