

Обзоры и лекции

© МИКОВИЧ Д., МЕЛЬНИКОВ А.П., 2020

Микович Д.¹, Мельников А.П.²

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

¹Сербский институт гемотрансфузии, Белград, Сербия

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

В обзоре представлены данные о клинических проявлениях, лабораторной диагностике и акушерских осложнениях у пациенток с врожденными дефектами факторов свертывания крови. Подчеркивается необходимость наблюдения и ведения таких пациенток мультидисциплинарной командой, включающей гематолога, специалиста лабораторной диагностики, акушера, анестезиолога, неонатолога и акушерки. Родоразрешение таких пациенток следует проводить в специализированных центрах, имеющих клинический опыт лечения женщин с врожденными дефектами факторов свертывания крови.

Ключевые слова: врожденные дефекты факторов гемокоагуляции; акушерские осложнения; профилактика кровотечений при родоразрешении.

Для цитирования: Микович Д., Мельников А.П. Врожденные дефекты факторов свертывания крови и акушерские осложнения. Клиническая медицина. 2020;98(11–12):729–738. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-729-738>

Для корреспонденции: Мельников Андрей Павлович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения; e-mail: promel1980@yandex.ru

Mikovich D.¹, Melnikov A.P.²

BIRTH DEFECTS OF BLOOD CLOTTING FACTORS AND OBSTETRIC COMPLICATIONS

¹Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade, Serbia

²The State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

The data about clinical signs, laboratory features and obstetrical complications in women with inherited blood coagulation defects are presented in the survey article. Multidisciplinary approach, including hematologist, obstetrician, laboratory technician, anesthesiologist, neonatologist and midwife, is needed in treatment and patient management. The delivery had to be planned in specialized institutions with clinical experience of managing women with birth defects of blood-coagulation factors.

Key words: inherited defects of blood coagulation factors in women; obstetrical complications; prevention of obstetrical haemorrhages.

For citation: Mikovich D., Melnikov A.P. Birth defects of blood clotting factors and obstetric complications. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):729–738. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-729-738>

For correspondence: Melnikov Andrei — e-mail: promel1980@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Melnikov A.P., <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Received 29.10.2020

В настоящее время имеются значительные успехи в изучении врожденных дефектов факторов свертывания крови, обеспеченные усилиями генетиков, гематологов, молекулярных биологов, биофизиков. Однако по-прежнему не редкость геморрагические осложнения у пациенток с наследственными нарушениями системы гемокоагуляции. Это свидетельствует о том, что в вопросах диагностики патологии гемокоагуляции, ведения беременности и тактики родоразрешения таких пациенток имеются определенные сложности. Гематолог и акушер-

гинеколог с 40-летним стажем работы по специальностям пытаются в данной статье представить свое видение этой актуальной проблемы.

К заболеваниям, обусловленным врожденными дефектами факторов свертывания крови, относятся патология фибриногена, протромбина, а также V, VII X, XII, XIII факторов свертывания крови. Кроме этого, рассматриваются проблемы пациенток — носительниц генов гемофилии А (VIII фактор свертывания крови), гемофилии В (IX фактор свертывания крови), гемофилии С

(XI фактор свертывания крови), а также женщин с самым распространенным заболеванием гемокоагуляции — болезнью Виллебранда.

К акушерским осложнениям, имеющимся у пациенток с врожденными дефектами факторов гемокоагуляции, относятся угроза прерывания беременности в I и II триместрах беременности, угроза преждевременных родов, невынашивание беременности (привычный выкидыш), кровотечение в антенатальном периоде, кровотечения в процессе родов и родоразрешения кесаревым сечением, ранние и поздние послеродовые кровотечения (табл. 1).

До момента беременности в жизни каждой женщины имеются несколько эпизодов, которые могут свидетельствовать о возможности существования врожденных дефектов факторов свертывания крови. К ним относятся повышенная кровоточивость при таких обстоятельствах, как экстракция зубов, механические травмы, перенесенные операции, менархе, а также пересечение пуповины. Рано поставленный врачом-гематологом диагноз оказывает неоспоримую помощь врачу — акушеру-гинекологу, потому что пациентке удастся стратифицировать в группу риска по кровотечениям и обеспечить ее обследование и наблюдение мультидисциплинарной командой в родовспомогательном учреждении высокого уровня, которое может обеспечить высокоспециализированную помощь при планировании оперативного родоразрешения, анестезиологическое пособие, трансфузионную терапию, а также адекватную педиатрическую помощь.

Дефекты факторов свертывания крови человека I, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII относятся к редко встречающейся патологии и представляют значительные трудности в диагностике и лечении таких пациенток как для врачей общей практики, так и для узких специалистов. Процесс плацентации у человека является необходимым этапом человеческого размножения, он относится к гемохориальному типу — состоянию, когда излившаяся материнская кровь непосредственно омывает хорион [1], — и, безусловно, страдает при врожденной патологии факторов свертывания крови.

Данная публикация посвящена вопросам диагностики врожденных дефектов белковых факторов системы гемокоагуляции и рациональной акушерской тактики ведения таких пациенток.

Врожденные дефекты фибриногена (FI) включают афибриногению (aFI), гипофибриногению (гFI) и дисфибриногению (дFI). Афибриногения (aFI) — аутосомно-рецессивное заболевание с частотой 1:100 000, гипофибриногения (гFI) может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и доминантно; дисфибриногения (дFI) относится к аутосомно-доминантно наследуемым заболеваниям с неизвестной частотой. Пациентки с дефектами FI относятся к группам риска по невынашиванию, внутриутробной гибели плода, отслойкам плаценты, послеродовым кровотечениям. По мере прогрессирования беременности в организме возрастает оборот фибриногена и его потребление в ин-

тервиллезном пространстве [3].

Дефицит протромбина (FII) относится к редким аутосомно-рецессивным заболеваниям с частотой 1:200 000 и может быть разделен на гипопротромбинемия (гFII), при которой снижены как количество антигена, так и его функциональная активность, и диспротромбинемия (дFII). В этом случае при нормальном уровне антигена снижена функциональная активность фактора. Полный дефицит этого фактора несовместим с жизнью. У пациенток с гомозиготной гипопротромбинемией (гFII) уровень активности обычно менее 10 МЕ/дл, у гетерозигот уровень функциональной активности составляет 40–60 МЕ/дл [2].

Дефицит V фактора свертывания крови (FV) относится к аутосомно-рецессивно наследуемым заболеваниям с частотой встречаемости 1:1 000 000. При этом возможен дефект либо количественный (низкое содержание уровня антигена), либо качественный, при котором уровень антигена нормальный или умеренно сниженный и снижена функциональная активность белка. Пациенты с гомозиготным или сложным гетерозиготным носительством имеют уровни функциональной активности менее 10–15 МЕ/дл, у гетерезигот уровень обычно составляет 20–30 МЕ/дл [2].

Дефицит VII фактора гемокоагуляции FVII встречается с частотой 1:300 000–1:500 000, у гомозигот активность фактора составляет менее 10 МЕ/дл, у гетерозигот — 20–60 МЕ/дл [2].

У пациенток — носительниц генов гемофилии A и B содержание VIII фактора в пределах 50%, но при феномене лионизации второй X-хромосомы содержание FVIII в плазме крови может быть ниже 40%. Уровень факторов свертывания целесообразно контролировать при первом обращении, а также в 28 и 34 нед. беременности. При родоразрешении уровень должен составлять не менее 50 МЕ/дл. Для повышения уровня FVIII может быть использован препарат десмопрессин. После родоразрешения содержание FVIII и FIX быстро падает, что делает вероятным повышение числа поздних послеродовых кровотечений, поэтому безопасные уровни в 50 МЕ/дл должны сохраняться 3 дня после родов через естественные родовые пути и 5 дней после родоразрешения кесаревым сечением. При родоразрешении риск внутричерепных кровоизлияний у детей составляет 64% после вакуум-экстракции, 15% — после родоразрешения кесаревым сечением и 3% — после самопроизвольных влажных родов [4].

Дефицит X фактора свертывания (FX) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Гетерозиготы с дефицитом FX встречаются относительно часто — 1:500. Возможен количественный дефект со снижением как антигена, так и функциональной активности FX (дефицит FX первого типа), а также дефицит второго типа, когда уровень антигена почти нормальный, но функциональная активность FX снижена. У пациенток с резким снижением активности FX — менее 1 МЕ/дл — отмечаются тяжелые спонтанные кровотечения, в отличие от пациенток с умеренным снижением уровня FX до 6–10 МЕ/дл,

Таблица 1

Акушерские осложнения у женщин с врожденными дефектами факторов гемокоагуляции

Дефектный фактор гемокоагуляции	Клинические акушерско-гинекологические признаки									Примечание
	ювенильные кровотечения	менор- рагия	внутриутроб- ная гибель плода	угроза выкидыша	привычное невынаши- вание	кровотечения при родораз- решении	отслойка плаценты	первичное послеродовое кровотечение	вторичное послеродовое кровотечение	
Афибриногенемия	+	+	+	+	+		+	+		
Гипофибриногенемия	+	+		+	+					
Дисфибриногенемия			+	+	+		+	+	+	
Гипопротромбинемия	+		+	+	++			+		Субхориальные гематомы при УЗИ
Диспротромбинемия										
Дефицит FV (проакцелерин)			-	-	-	+		+		Обычно не повышается при беременности
Дефицит фактора FVII (проконвертин)		+			+					Повышается во время беременности
Носительство генов тромбофилии A (дефицит FVIII)				+	+			+	+	Риск образования гематом промежности
Носительство генов гемофилии B (дефицит FIX)				+	+			+	+	Риск образования гематом промежности
Носительство генов гемофилии C (дефицит FXI)								+	++	Не повышается во время беременности
Дефицит FX				+			+			Повышается во время беременности. Возможны преждевременные роды. Риск ретроплацентарной гематомы
Дефицит FXII			+	+	+					При содержании менее 1‰ — риск преждевременных родов
Дефицит FXIII: FXIIIA- и FXIIIB-дефицит				+	при FXIIIA- дефиците			+	+	при FXIIIB- дефиците
Сочетанный дефицит FV и FVIII										
Врожденный дефицит витамина К-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX								+		Возможно образование гематомы промежности

у которых редко бывают серьезные кровотечения. Следует определять уровень FX в III триместре беременности для того, чтобы правильно составить план родоразрешения. Заместительная терапия в процессе беременности показана пациенткам с низким уровнем FX и плохим акушерским анамнезом. Показано частое УЗИ исследование для исключения ретроплацентарной гематомы [2].

Дефицит FXI наследуется аутосомно. Это нарушение часто встречается у евреев-ашкенази. Уровни FXI менее 15–20 МЕ/дл свидетельствуют о серьезном дефиците. Характерны кровотечения после операций в областях человеческого тела с высокой фибринолитической активностью, к которым относятся рот, нос и мочеполовая система. Кровотечения наблюдаются после выкидышей или родоразрешения. Следует следить за уровнем FXI в III триместре беременности. У пациенток с уровнем FXI от 15 до 70 МЕ/дл возможно с профилактической целью использование транексамовой кислоты. Профилактическое лечение после родоразрешения этим препаратом целесообразно в течение 3 дней после самопроизвольных родов и в течение 5 дней после кесарева сечения. Учитывая период полувыведения препарата в 52 ± 22 ч, лечение можно проводить не ежедневно [2].

Дефицит фактора XII также связан с неблагоприятными исходами в акушерской практике [10]. При содержании FXII менее 1 перцентиля у беременных имеется риск преждевременных родов в сроки до 34 нед. Дефицит этого фактора связан с нарушением активации процесса фибринолиза. Фактор XII может быть значимым при невынашивании беременности. Наличие антител к этому фактору снижает его функциональную активность: у пациенток с невынашиванием беременности низкая активность фактора выявлена в 7,4% случаев, в то время как в общей популяции дефект этого фактора наблюдается только в 1,7% наблюдений [5].

Дефицит фактора FXIII наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота составляет 1:100 000–1:5 000 000. Фактор играет важную роль в процессах стабилизации сгустка, заживления раны и прикрепления плаценты [2]. Сам фактор состоит из 2 активных А-субъединиц и 2 В-субъединиц носителей, а его дефицит подразделяется на FXIIIA-дефицит и FXIIIB-дефицит. Этот фактор существенен для правильного развития цитотрофобластической оболочки и вневорсинчатого цитотрофобласта. Пациенткам с дефицитом FXIIIA для успешного завершения беременности требуется заместительная терапия, а пациентки с FXIIIB-дефицитом заместительного лечения не требуют. Лечение концентратом FXIII должно начинаться ранее 5–6-й нед. беременности. Целью лечения является достижение содержания FXIII более 10 МЕ/дл, что достигается введением 250 МЕ концентрата FXIII еженедельно до 22 нед. беременности и 500 МЕ концентрата, начиная с 23 нед. до родоразрешения. В последнем случае дается доза в 1000 МЕ для того, чтобы уровень фактора превышал 30 МЕ/дл. Длительность полужизни FXIII составляет 7–13 дней. Вероятность послеродовых кровотечений у пациенток с FXIIIB-дефицитом повышена, в связи с чем этим женщинам пока-

зано профилактическое введение концентрата FXIII [2, 4].

Комбинированный дефицит FV и FVIII относится к заболеваниям с истинным аутосомно-рецессивным типом наследования, в то время как гетерозиготы имеют нормальные показатели активности этих факторов. Причиной дефицита являются мутации в генах LMAN1 либо MCFD2, которые кодируют белки, ответственные за внутриклеточный транспорт FV и FVIII. Содержание этих факторов в крови пациенток составляет 5–20%. Кровотечение во время родоразрешения связано с концентрацией FV, поскольку во время беременности содержание FVIII в организме растет. Эти факторы следует исследовать во время III триместра беременности, чтобы правильно выработать план родоразрешения [2].

Врожденный дефицит витамин К-зависимых факторов (ВДВКЗФ) свертывания крови относится к очень редкой наследственной патологии. Кровоточивость появляется, когда уровни FII, FVII, FIX, FX составляют не менее 5 МЕ/дл. Беременным с риском рождения ребенка с ВДВКЗФ следует в III триместре получать витамин К, как и на протяжении всей жизни. Уровень факторов должен быть определен в III триместре беременности, чтобы выработать план родоразрешения. Наименьшую длительность полужизни имеет FVII, поэтому лечение должно контролироваться либо показателем протромбинового времени, либо определением активности FVII [2].

К врожденным дефектам факторов гемокоагуляции относится и самая распространенная патология, вызывающая кровотечения, — болезнь Виллебранда. При этом заболевании имеется врожденный дефицит фактора Виллебранда (ФВ), который представляет собой мультимерный гликопротеин, участвующий в первых этапах тромбообразования. ФВ обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов в месте повреждения сосудов, служит связывающим звеном между рецептором тромбоцита GpIb и субэндотелиальными коллагеновыми волокнами, а также является носителем FVIII. Он доставляет этот фактор в место повреждения и защищает его от преждевременного протеолиза. Недостаток ФВ нарушает формирование тромбоцитарного сгустка, что способствует кровоточивости слизистых оболочек. Кроме того, быстрое разрушение FVIII нарушает также формирование фибринового сгустка, что проявляется повышенной кровоточивостью после хирургических вмешательств. В клиническом диагнозе большую роль играет классификация болезни Виллебранда (табл. 2), на основе которой можно выбрать правильную тактику ведения пациенток и адекватные профилактические и лечебные мероприятия.

Деление болезни Виллебранда на типы и подтипы зависит от 2 основных характеристик: функции ФВ, нормальной или патологической, и способности образования мультимеров ФВ. При типе 1 заболевания образование мультимеров и функция ФВ нормальные, имеется только количественный дефицит этого фактора. При типе 2а отсутствуют высокомолекулярные мультимеры, функция ФВ нарушена, страдает адгезия тромбоцитов. При типе 2b имеет место снижение количества

Таблица 2

Болезнь фон Виллебранда. Классификация

Тип	Лабораторная характеристика			Примечание
	количество фактора Виллебранда	образование мультимеров	функциональная активность фактора Виллебранда	
1	Снижено	Нормальное	Нормальная	
2a		Нет высокомолекулярных мультимеров	Нарушена	Снижена адгезия тромбоцитов
2b		Снижено за счет связывания с тромбоцитами	Нарушена	Тромбоцитопения
2M		Нормальное	Нарушена	Нарушена адгезия тромбоцитов
2N		Нормальное	Нарушение связывания с FVIII	Снижено количество FVIII из-за укорочения периода полужизни
3	Резко снижено	Отсутствует	Отсутствует	

высокомолекулярных мультимеров и их связывания с тромбоцитами. При типе 2M образование мультимеров нормальное, но нарушена функция ФВ в процессе адгезии тромбоцитов. При типе 2N образование мультимеров нормальное, но функция ФВ дефектна по отношению к связыванию FVIII, что приводит к снижению количества FVIII в связи с укорочением периода полужизни этого белка. При типе 3 отсутствуют мультимеры ФВ и нарушена функция ФВ, что сопровождается сильной кровоточивостью [4].

Лабораторные исследования при болезни Виллебранда должны определять активность FVIII, а также количество антигена ФВ и его функциональную активность: ристоцетин-кофакторную активность и исследование связывания с коллагеном.

При физиологической беременности с ранних сроков, уже с 6-й нед. беременности, происходит увеличение содержания FVIII и ФВ. Этот факт благоприятен для пациенток с 1-м типом болезни Виллебранда, однако при типе 2b увеличение продукции аномального ФВ может приводить к тромбоцитопении. При типе 2N уровень фактора FVIII и ФВ остается низким, у пациенток с 3-м типом не происходит увеличения содержания ФВ. После родоразрешения повышенное содержание FVIII и ФВ остается в течение 3 дней, потом их показатели возвращаются к исходному уровню.

Пациентки с болезнью Виллебранда относятся к группе риска по кровотечениям в I триместре беременности, по ранним и поздним послеродовым кровотечениям, образованию гематом промежности. Показатель материнской смертности у таких пациенток в 10 раз превышает общепопуляционный. Ведение беременности у женщин с болезнью Виллебранда должно осуществляться коллегиально мультидисциплинарной командой в составе гематолога, анестезиолога, неонатолога и акушера. Пациентке следует сообщить о возможных рисках кровотечения при беременности, родоразрешении и в послеродовом периоде [4].

Нижней границей нормы содержания FVIII является уровень 50 МЕ/дл, уровни FVIII и ФВ, включая оценку

его функции, должны контролироваться при взятии женщины на учет по беременности, в 28 нед., в 34 нед. беременности, перед инвазивными процедурами: биопсией хориона, кордоцентезом, циркуляжем. При уровне FVIII или активности ФВ менее 50 МЕ/дл назначается профилактическое лечение в зависимости от типа болезни Виллебранда. При типе 2b следует также следить за уровнем тромбоцитов.

Безопасным уровнем при родоразрешении или самопроизвольном выкидыше следует считать содержание FVIII и ФВ-ристоцетин-кофакторную активность равной или более 50 МЕ/дл.

В родах следует избегать длительного второго периода, так же как и оперативного влагалищного родоразрешения с помощью вакуум-экстрактора или акушерских щипцов. Более предпочтительным является своевременный подход к родоразрешению кесаревым сечением.

Не следует назначать аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты таким пациенткам; внутримышечные инъекции, так же как и региональная анестезия возможны лишь при нормальных уровнях FVIII и ФВ [4].

Учитывая факт снижения содержания FVIII и ФВ после родов, перед выпиской показано обследование на активность ФВ и уровня гемоглобина. Во время пребывания в послеродовом отделении активность ФВ должна превышать 50 МЕ/дл 3 дня после самопроизвольных родов и 5 дней после родоразрешения кесаревым сечением.

Лечебными препаратами, предупреждающими кровоточивость у пациенток с болезнью Виллебранда, являются десмопрессин, транексамовая кислота, препараты плазмы крови, включая концентрат тромбоцитов.

Клиническими симптомами у женщин с врожденными дефектами свертывания крови являются ювенильные кровотечения, меноррагия, кровотечения во время беременности, при родоразрешении и в послеродовом периоде, что значительно снижает качество жизни и затрудняет социальную адаптацию пациенток.

Для болезни Виллебранда при частоте заболевания в 1% населения Земли клинические симптомы на-

блюдаются только у одной из 100 пациенток. В средней зоне риска находятся пациентки со сниженным уровнем ФВ — 30–50 МЕ/дл, у которых повышена вероятность кровотечений после оперативного лечения и родоразрешения [2, 4].

У носительниц гемофилии с уровнем факторов в раз- мере 40–60% от нормы возможно возникновение про- явлений кровоточивости, в частности образование си- няков, меноррагии, кровотечения после хирургических вмешательств, послеродовые кровотечения, возникнове- ние гематом и гемартрозов.

Препараты, предупреждающие геморрагические ос- ложнения у беременных с врожденными дефектами фак- торов гемокоагуляции, представлены в табл. 3.

Действие транексамовой кислоты заключается в об- разовании блока точек связывания белка. Дозировка пре- парата — 2 г 3–4 раза в сутки. При этом следует иметь в виду возможность образования тромбов. Показаниями к заместительной терапии является непереносимость ле- карственной терапии. Следует помнить, что в процессе беременности не происходит увеличение факторов FII, FV, FIX, FXI, тогда как содержание FI, FVII, FVIII, FX, FXII, VWF увеличивается.

Механизм действия десмопрессина состоит в эндо- генном освобождении ФВ и FVIII. Он показан пациен- кам с 1-м типом болезни ФВ и носительницам гемофи- лии А. Дозировка препарата — по 150–300 мкг интрана- зально, 0,3 мкг/кг подкожно или внутривенно. Следует знать, что этот препарат может вызывать гипопроотеине- мию и задержку натрия [4].

Общепринятыми лабораторными тестами обследо- вания гемокоагуляции у беременных женщин в клиниче- ской практике являются определение протромбинового времени (ВП), АЧТВ, количество фибриногена, числа тромбоцитов и времени кровотечения (данные по клини- ко-лабораторной характеристике пациенток с врожден- ными дефектами факторов гемокоагуляции представле- ны в табл. 4).

Для пациенток с врожденным дефицитом факто- ров гемокоагуляции этого набора тестов недостаточно. При этом в зависимости от вида врожденной патологии гемокоагуляции должны использоваться дополнитель- ные тесты.

При дефиците фибриногена необходима оценка его антигенной активности. При этом возможно использова- ние турбодиметрического иммунного метода в латексе либо радиальной иммунодиффузии или метода ELISA либо тепловой преципитации. Необходимо сравнение этих показателей с количественным определением FI методом Клаусса, который свидетельствует о функцио- нальной активности белка [6].

Современным подходом в обследовании пациенток с патологией фибриногена — афибриногенемией, гипо- фибриногенемией и дисфибриногенемией — является определение мутаций в генах фибриногена: FGA, FGB, FGG. К настоящему времени известно около 100 мута- ций генов этого белка [3].

Следует помнить, что при дисфибриногенемии воз-

можны как геморрагические, так и тромботические осложнения, при которых заместительная терапия со- четается с гепаринотерапией и назначением аспирина в низких дозах [7]. Для пациенток с этой патологией определение содержания FI должно проводится обоими методами — коагулогическим и антигенным. Это следу- ет делать в динамике; недостаток должен своевременно восполняться инфузией фибриногена или плазмы [6, 7].

FI необходим для развития цитотрофобласта и под- держания его инвазии в процессе беременности [8]. Кро- ме того, он необходим для обеспечения достаточной стабильности плацентарно-децидуального региона [1]. При его дефекте страдает формирование фибриноидных слоев плаценты, состоящих из FI, фибронектина, лами- нина и FXIII [8].

У пациенток с дефицитом протромбина с активностью менее 10 МЕ/дл обычно наблюдаются выраженные прояв- ления кровоточивости, а при активности 40–60 МЕ/дл кровотечения возникают после хирургических вмеша- тельств. Профилактическое лечение факторами про- тромбинового комплекса предотвращает геморрагиче- ские осложнения, однако является тромбоопасным [2].

До настоящего времени до конца не ясно, улучшает ли профилактическое лечение при гипопротромбинемии исходы при угрозе прерывания беременности [2].

При дефиците V фактора отмечена слабая связь меж- ду его уровнем и клиническими проявлениями в виде геморрагического синдрома. Возможна пренатальная диагностика дефицита V фактора. У детей с геморра- гическим синдромом проводится лечение свежеморо- женой плазмой, которая должна обеспечить уровень фактора более 15 МЕ/дл [4].

У пациенток с дефицитом VII фактора ожидаемое увеличение его уровня может не наступать. Решение о профилактическом лечении должно основываться на определении уровня фактора в III триместре беремен- ности с учетом способа родоразрешения и данных анам- неза у данной пациентки. У новорожденных уровень VII фактора физиологически обычно низкий. Возможен риск инсульта у детей со сниженным содержанием фак- тора. Им показано профилактическое лечение [2].

В настоящее время у носительниц гемофилии А (де- фицит FVIII) и гемофилии В (дефицит IX) генетическое исследование является стандартной процедурой, инфор- мация которой используется для стратификации риска осложнений при лечении. Известно по крайней мере бо- лее 2100 мутаций гена при гемофилии А и более 1100 му- таций при гемофилии В [9].

Содержание XI фактора следует определять в дина- мике в III триместре. Профилактическое лечение во вре- мя родоразрешения должно проводиться с учетом метода родоразрешения, данных анамнеза, уровня XI фактора. У пациенток с дефицитом XI фактора, получавших про- филактическое лечение, не наблюдается ранних и позд- них послеродовых кровотечений, частота которых без лечения составляет 16 и 24% [2].

Профилактическое лечение во время беременности показано пациенткам с тяжелым дефицитом X факто-

Таблица 3

Препараты, предупреждающие геморрагические осложнения у беременных с врожденными дефектами факторов гемостаза

Нозология	Минимальная концентрация, обеспечивающая гемостаз	Препарат выбора	Препараты второй линии	Примечание	Осложнения
Афибриногенемия Гипофибриногенемия Дисфибриногенемия	> 1,5 г/л	Концентрат фибриногена. Возможно использование гепарина или аспирина	Криопреципитат	Еженедельно	Тромбоз
Гипопротромбинемия Диспротромбинемия	> 25 ME/дл	Концентрат протромбинового комплекса 20–30 ME/кг	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг	Введение через 2–5 дней	Возможны тромботические осложнения
Дефицит FV	> 15 ME/дл	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Преимущественно лечение перед инвазивным вмешательством	
Дефицит FVII	> 20 ME/дл	Концентрат проконвертина 15–30 мг/кг	Свежезамороженная плазма. Рекомбинантный FVII	Преимущественно лечение перед инвазивным вмешательством. Возможна необходимость инфузии новорожденному	
Носительство генов тромбофилии A (дефицит FVIII)	50 ME/дл	Концентрат FVIII (желательно рекомбинантный)	Свежезамороженная плазма. Возможно использование десмопрессина, транексамовой кислоты		
Носительство генов гемофилии B (дефицит FIX)	50 ME/дл	Концентрат FIX (желательно рекомбинантный)	Свежезамороженная плазма. Возможно использование транексамовой кислоты.	Десмопрессин неэффективен	
Носительство генов гемофилии C (дефицит FXI)	30 ME/дл	Концентрат FXI не более 30 ME/кг	Свежезамороженная плазма. Возможно использование транексамовой кислоты, рекомбинантного FVII	Не более 70 ME/дл	Тромбогенность
Дефицит FX	> 20 ME/дл	Концентрат FX	Концентрат факторов протромбинового комплекса 15–30 ME/кг. Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Возможны преждевременные роды
Дефицит FXII					
Дефицит FXIII	> 30 ME/дл	Концентрат FXIII	Свежезамороженная плазма. Криопреципитат	Для успешной гестации необходимо продолжать лечение при FXIIIА-дефиците	
Сочетанный дефицит FV и FVIII	> 15 ME/дл для FV > 50 ME/дл для FVIII	Свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг		Уровень для кесарева сечения 30 ME/дл для FV	
Врожденный дефицит витаминов К-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX		Концентрат факторов протромбинового комплекса	Свежезамороженная плазма	Контроль уровня FVII. Постоянный прием витамина К 15 мг/д для беременных	

Таблица 4

Клинико-лабораторная характеристика врожденных дефектов факторов гемостаза

Дефектный фактор (нозологический тип наследования, частота)	Лабораторные показатели	Период жизни	Клинические признаки	Примечания
Афибриногенемия. Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Резко снижены количество F1 и количество антигена, увеличение протромбинового времени, АЧТВ, тромбопластинного времени	100 ч 4 сут	Кровотечение из сосудов пуповины, из слизистых оболочек, экхимозы, гемартрозы, послеоперационные кровотечения, разрыв селезенки	Возможны тромботические осложнения
Гипофибриногенемия. Аутосомно-рецессивный, доминантный	Количество антигена F1 может быть слегка снижено или нормальное			
Дисфибриногенемия. Аутосомно-рецессивный, доминантный.	Снижение функциональной и антигенной активности	72–96 ч	Небольшая склонность к кровотечениям	Кровотечения после оперативных вмешательств
Гипопротромбинемия (FII). Аутосомно-рецессивный. 1:2 000 000	Умеренное снижение функциональной активности, нормальное количество антигена			
Диспротромбинемия (dFII)	Снижение функциональной активности, снижение количества антигена, возможно его нормальное количество	12–15 ч		Слабая связь между активностью фактора и тяжестью клинических проявлений
Дефицит FV (проакцелерин). Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Увеличение протромбинового времени	2–6 ч		Слабая связь между активностью фактора и тяжестью клинических проявлений
Дефицит FVII (проконвертин). Аутосомно-рецессивный. 1:300 000–1:500 000	Увеличение АЧТВ	7–8 ч		Возможно образование внутричерепных гематом у новорожденных
Носительство гена гемофилии A (дефицит FVIII). Связан с X-хромосомой. 1:5000		20–30 ч		Возможно образование внутричерепных гематом у новорожденных
Носительство гена гемофилии B (дефицит FIX). Связан с X-хромосомой. 1:30 000		30–70 ч	Риск послеоперационных кровотечений	Слабая связь активности фактора и выраженности кровотечения
Носительство гена гемофилии C (дефицит FXI). Аутосомный. 1:1 000 000, иногда 1:190		30–70 ч	Кровотечение из сосудов пуповины, из слизистых оболочек, экхимозы, гемартрозы	
Дефицит FX. Аутосомно-рецессивный. 1:100 000	Снижение функциональной и антигенной активности, может быть снижение функциональной активности при слегка сниженном или нормальной количестве антигена	50–70 ч		Возможно формирование антител к FXII
Дефицит FXII (Хагемана). Аутосомно-рецессивный либо приобретенный. Частота неизвестна	Увеличение времени свертывания крови по РОТЭМ, увеличение АЧТВ и тромбинового времени	72–100 ч		Состоит из 2 активных A-субъединиц и 2 B-субъединиц.
Дефицит FXIII (Лаки-Лоранда). Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000–1:5 000 000	Возможен дефицит FXIII и FXIIIb			Клиническая симптоматика возникает при уровне факторов менее 5 МЕ/дл. Показан прием витамина K на протяжении всей жизни. Возможна пренатальная диагностика
Сочетанный дефицит FV и FVIII. Аутосомно-рецессивный. 1:1 000 000	Увеличение протромбинового времени, резкое увеличение АЧТВ			
Врожденный дефицит витамина K-зависимых факторов FVII, FII, FIX, FX. Аутосомно-рецессивный. Частота неизвестна. Описано менее 100 семей с этим дефицитом				

ра и отягощенным акушерским анамнезом. Уместен контроль (УЗИ) для исключения ретроплацентарной гематомы. Безопасным уровнем содержания фактора перед родоразрешением является 20 МЕ/дл, что достигается использованием свежемороженой плазмы начальной дозой 15–20 мл/кг и поддерживающей дозой 3–6 мл/кг 2 раза в день. Возможна выжидательная тактика у пациенток с содержанием FX от 10 до 20 МЕ/дл и без указания на кровотечения в анамнезе.

Акушерскими осложнениями у пациенток с дефицитом FXII фактора помимо общепринятых являются преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода и преэклампсия [10].

XIII фактор важен для правильного развития цитотрофобласта, поэтому необходимо раннее начало профилактического лечения при дефиците этого фактора. Уровень FXIII фактора должен составлять более 10 МЕ/дл [2, 8].

При комбинированном дефиците FV и FVIII легкие и/или умеренные симптомы кровоточивости появляются при низком содержании факторов (от 5 до 20%) [2]. Риск кровотечения при родоразрешении определяется уровнем FV, который не увеличивается во время беременности. В процессе родоразрешения целесообразно лечение свежемороженой плазмой в начальной дозе 10–20 мл/кг для поддержания уровня FV фактора более 15 МЕ/дл и FVIII более 50 МЕ/дл. Поддерживающее лечение следует проводить после родов до 5–7 суток.

У пациенток с болезнью Виллебранда диагноз не считается полным без установления типа и подтипа нозологии. Современным подходом следует считать лекарственную терапию этого заболевания (десмопрессин, транексамовая кислота) с применением в случае их неэффективности препаратов плазмы.

Выводы

При установленном дефиците FI пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода. При содержании фибриногена менее 1,0 г/л по методу Клаусса показана заместительная терапия фибриногеном до увеличения его уровня более 1,0 г/л. При дисфибриногемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое лечение препаратами низкомолекулярного гепарина и аспирина.

При гипопротромбинемии безопасным уровнем протромбина следует считать 20–30 МЕ/дл.

При дефиците V фактора профилактическое лечение во время беременности обычно не требуется, но необходимо при оперативном родоразрешении и инвазивных процедурах, а также в послеродовом периоде.

Имеется слабая связь между уровнем VII фактора и геморрагическими осложнениями у пациенток с врожденным дефицитом фактора.

В качестве профилактического лечения при низком содержании FVIII может использоваться десмопрессин;

препаратами выбора являются рекомбинантные концентраты FVIII и FIX. Для профилактики кровотечения после родоразрешения важно сохранять уровни 50 МЕ/дл для факторов FVIII и FIX в течение 3 дней после самопроизвольных родов и в течение 5 дней после кесарева сечения. У новорожденных с подозрением на внутричерепное кровоизлияние содержание факторов FVIII и FIX должно достигать 100 МЕ/дл. У пациенток с дефицитом XI фактора после родов безопасный уровень фактора должен сохраняться в те же временные сроки.

Метод родоразрешения у пациенток с дефицитом FX должен быть индивидуализирован; родоразрешение путем операции кесарева сечения не является методом выбора.

Количественное снижение XII фактора может быть обусловлено формированием антител к этому фактору. У пациенток с невынашиванием беременности целесообразно определение XII фактора с последующим выяснением причины его дефицита.

У пациенток с дефицитом XIII фактора высокий риск послеродовых кровотечений (подгруппа FXIIIB-дефицит), им показано профилактическое лечение в послеродовом периоде.

В послеродовом периоде у пациенток с врожденным дефицитом витамин К-зависимых факторов возможно формирование гематомы послеоперационного рубца, в том числе эпизиотомного рубца. Пациенты, резистентные к лечению витамином К, должны получать свежемороженную плазму или факторы протромбинового комплекса.

Снижению числа акушерских осложнений у пациенток с врожденными дефектами факторов свертывания крови будут способствовать:

- возможность национального и/или регионального аудита пациенток с редкими врожденными дефектами факторов свертывания крови;
- доступность лабораторного определения активности и антигенного содержания факторов свертывания крови у пациенток с врожденными дефектами свертывания крови;
- ведение беременности и родоразрешение таких пациенток в специализированных акушерских стационарах, сотрудники которых — врачи-акушеры, анестезиологи, неонатологи, акушерки — на практике знакомы с ведением и лечением таких пациенток;
- при необходимости следует проводить профилактическое лечение факторами свертывания крови начиная с этапа планирования беременности;
- необходимо обеспечить возможность обследования родственников пациенток, проводить тщательный сбор анамнеза и катamnестическое наблюдение (см. пункт а).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

1. Говорка Э. Плацента человека. Варшава. Польское государственное медицинское издательство. 1970:471. [Govorka E. Human placenta. Warsaw. Polish State Medical Publishing House. 1970:471. (In Russian)].
2. Pike G.N., Bolton-Maggs P.H.B. Factor deficiencies in pregnancy. *Haemotol. Oncol. Clin. N. Am.* 2011;25(2):359–378.
3. Casini A., Blondon M., Lebreton A., Koegel G., Tintillier V., de Maistre E., Gautier Ph., Biron Ch., Neerman-Arbez M., de Moerloose Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015;125(43):553–561.
4. The obstetric hematology manual Ed by S. Pavord and B. Hunt. Cambridge University Press. New York. 2010.
5. Ozgu-Erdinc A.S., Togrul C., Aktulay A., Buyukkagnici U., Eyi E.G.Y., Erkaya S. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J. of Pregnancy.* Vol 214. Article ID 459192, 3 pages DOI: 10.1155/2014/459192.
6. Amri Y., Kallel Ch., Becheur M., Dabboubi R., Elloumi M., Belaaj H., Kammoun S., Messaoud T., de Moerloose Ph., Toumi N., El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fibrinogen associated with bleeding and thrombotic complications. *Clin. Chim. Acta.* 2016;460(1):55–62.
7. Bouvier S., Chea M., Ripart S., Hanss M., de Mazancourt Ph., Gris J.Ch. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption. *Thrombosis and haemostasis.* 2018;8;118(11):2006–2008. DOI: 10.1055/s-0038-1673615. ISSN 0340-6245.
8. Iwaki T., Sandoval-Cooper M.J., Paiva M., Kobayashi T., Ploplis V.A., Castellino F.J. Fibrinogen stabilizes placental–maternal attachment during embryonic development in the mouse. *Am. J. Pathol.* 2002;160(3):1021–1034.
9. Peyvandi F., Kunicki T., Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood.* 2013;122(20):3423–3431.
10. Ebina Y., Ieko M., Naito S., Kobashi G., Deguchi M., Minakami H., Atsumi T., Yamada H. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb. Haemost.* 2015;114(1):65–69.

Поступила 29.10.2020